

PEMANFAATAN AKAR SELEDRI (*Apium Graveolens*. Linn.) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

Using the Roots of Celery as Antihypertention

Siska, Fith Khaira Nursal dan Farida
Jurusan Farmasi UHAMKA, Jakarta

Naskah diterima tanggal 21 Februari 2010

ABSTRACT

Celery plant is recognized empirically could reduce blood pressure. The antihypertensive activity of the ethanol fraction of the extract celery roots has been tested on the sodium chloride induced mice. The treatments were (K I) as control group given only water, (K II) as the negative groups treatment 2% sodium chloride solution, (K III) positive groups treatment with reserpin at 0.0045 mg/200g BW and the experiment groups (K IV, KV, and K VI) were given sodium chloride plus ethanol fraction at various concentrations of the roots. All groups of mice were treated for 3 weeks. The blood pressure levels were measured by Hg manometer. The results showed that all doses tested could reduce blood pressure of the mice. By Anova there was significant differences between the positive group and negative group, and KV and K VI groups, but no significant different between the normal group (Control) and the positive group (K C IV and V).

Keywords : antihypertension, root of celery, NaCl solution

ABSTRAK

Tanaman seledri dikenal secara empiris dapat mengurangi tekanan darah. Aktivitas antihipertensi dari fraksi etanol ekstrak akar seledri telah diuji pada tikus yang diinduksi dengan natrium klorida. Perlakuan yang dilakukan adalah (KI) sebagai kelompok kontrol hanya diberi air, (K II) sebagai kelompok kontrol negatif dengan memberi larutan natrium klorida 2%, (K III) kontrol positif dengan memberi reserpin 0,0045 mg/200g BB dan kelompok eksperimen positif kelompok (K IV, KV, dan K VI) diberi larutan natrium klorida ditambah fraksi etanol akar seledri pada konsentrasi tertentu. Semua kelompok tikus dirawat selama 3 minggu. Tingkat tekanan darah yang diukur dengan manometer Hg. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua dosis yang diuji dapat mengurangi tekanan darah tikus. Dengan Anova ada perbedaan yang signifikan antara kelompok positif dan negatif, KV dan KVI, tetapi tidak berbeda nyata pada kelompok normal (kontrol) dan kelompok positif (KC IV dan V).

Kata Kunci: antihipertensi, akar seledri, larutan NaCl

PENDAHULUAN

Salah satu usaha yang dilakukan pemerintah untuk meningkatkan kesehatan masyarakat adalah mencegah dan memberantas penyakit tidak menular, yang bertujuan untuk menurunkan angka kematian antara lain akibat penyakit jantung dan pembuluh darah, kanker, diabetes, dan lain sebagainya.

Penyakit jantung dan pembuluh darah (*cardiovascular*) adalah penyakit yang mempunyai hubungan langsung dengan kerja jantung. Salah satunya adalah hipertensi, yaitu suatu keadaan dimana tekanan darah meningkat melebihi batas normal. Di Indonesia, prevalensi hipertensi berkisar antara 7 sampai 22 %. Bahkan berdasarkan hasil penelitian,

penderita hipertensi akan berujung pada penyakit jantung 75 %, stroke 15 %, dan gagal ginjal 10 %. Penelitian lain menyebutkan, penderita hipertensi pada penduduk di atas usia 20 tahun mencapai 1,8-28,6 %. Hal ini tentu menjadi sebuah masalah yang cukup berarti di Indonesia. Bukan tidak mungkin rendahnya kesadaran masyarakat Indonesia justru akan menjadi bumerang dalam mewujudkan Indonesia sehat 2010. Salah satu solusinya adalah membiasakan pola hidup sehat (Wiryowidagdo, 2002).

Di Indonesia, tanaman seledri (*Apium graveolens* L.) sudah lama dikenal sebagai bahan obat tradisional yang dipercaya dapat menurunkan tekanan darah. Pada tahun 1985, penelitian terhadap ekstrak seledri yang diberikan dengan cara peras maupun refluks menunjukkan penurunan tekanan darah kucing. Saat ini sudah beredar produk fitofarmaka dari tanaman seledri yang dikombinasikan dengan kumis kucing. Berdasarkan hasil penelitian, kombinasi kedua bahan

Alamat korespondensi:

JL. Delima II/IV Perumnas Klender. Jakarta Timur, 13460
email:

tersebut terbukti secara klinis dapat digunakan untuk menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik (Hapsari, 2006).

Hasil penelitian ini, kemudian dilanjutkan oleh para peneliti dengan batasan pada bagian batang dan daun. Batang dan daun seledri ternyata mempunyai kandungan senyawa flavonoid yang berkhasiat sebagai antihipertensi. Senyawa flavonoid yang terbukti berkhasiat sebagai antihipertensi adalah apigenin. Apigenin memberikan efek menurunkan tekanan darah secara singkat dari 120 mmHg menjadi 70 mmHg. Pada penelitian ini, apigenin diberikan melalui injeksi pada anjing dan tikus teranestesi dengan dosis 10 mg/kg apigenin (Hapsari, 2006).

Penelitian tentang khasiat antihipertensi tanaman seledri kian berkembang dari herba hingga kebagian tertentu tanaman ini seperti batang dan daunnya. Sayangnya, salah satu bagian tanaman yang berfungsi sebagai penyokong berdirinya tanaman ini kerap dilupakan. Sebelumnya, akar seledri hanya digunakan sebagai penyedap makanan saja, bahkan tak jarang bagian tanaman ini hanya dijadikan sampah. Namun, penelitian terbaru mengubah pandangan tersebut. Dari penelitian tersebut dapat dibuktikan bahwa dosis 16 mg/200 g BB ekstrak akar seledri dapat digunakan sebagai penurun kadar kolesterol total darah pada tikus putih jantan. Hasil penelitian tersebut memperkuat dugaan bahwa akar seledri memiliki kandungan kimia yang berkhasiat sebagai obat (Sunaryo dkk, 2006).

Untuk mengetahui khasiat akar seledri sebagai antihipertensi terlebih dahulu dilakukan penyarian dengan cara perkolasi. Pelarut yang digunakan adalah etanol 70 %. Kemudian dilanjutkan dengan fraksinasi menggunakan etanol 70 %. Pemilihan fraksinasi dengan etanol 70 % berdasarkan dugaan bahwa senyawa yang berkhasiat sebagai antihipertensi adalah senyawa flavonoid yang efektif tertarik dengan pelarut polar, yaitu etanol 70 %. Fraksi etanol 70 % kemudian diujikan pada hewan uji dengan menggunakan metode langsung yang diukur dengan manometer air raksa. Sebagai obat pembanding digunakan reserpin yang merupakan antihipertensi yang efektif dan aman.

Sampai saat ini, penelitian mengenai akar seledri masih dirasakan sedikit. Oleh karena itu, untuk melengkapi pustaka tentang tanaman seledri dan khasiatnya sebagai antihipertensi maka perlu dilakukan penelitian secara ilmiah tentang kandungan kimia dan khasiat akar seledri.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah toples berwarna gelap, perkolator, corong pisah, oven, sonde, spuit, neraca analitik, manometer air raksa, pinset, benang jahit, gunting bedah, papan bedah, dan alat-alat gelas.

Bahan-bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah akar seledri (*Apium graveolens L.*), NaCl 2

%, reserpin, kloroform, aquadest, etanol 70 %, urethan 20 % dan larutan heparin saline.

Prosedur Penelitian

Tahap I : Perlakuan hewan uji

Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan acak lengkap dengan 6 kelompok perlakuan, sehingga penentuan jumlah tikus tiap kelompok (n=4) dihitung berdasarkan rumus Federer (Hanafiah, 2000) $t(n-1) e^n 15 \dots\dots\dots (1)$

Keterangan :

t = *treatment* atau perlakuan

n = banyaknya ulangan

Tiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Kelompok I merupakan kelompok kontrol normal. Kelompok II merupakan kelompok kontrol negatif. Kelompok III merupakan kelompok kontrol positif, sedangkan kelompok IV, V dan VI merupakan kelompok uji.

Tahap II : Pembuatan fraksi etanol

1. Simplisia yang digunakan adalah akar seledri (*Apium graveolens L*) yang diperoleh dari Cipanas dan dideterminasi di LIPI Cibinong.
2. Dari 4 kg seledri segar diambil bagian akarnya, kemudian ditimbang. Akar seledri yang didapat lalu dibersihkan dari kotoran yang melekat dan dicuci dengan air, tiriskan dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan hingga kering.
3. Setelah kering, haluskan sampai menjadi serbuk dengan bantuan *blender*. Serbuk simplisia lalu diayak dengan pengayak no 40, hasil yang diperoleh dicatat.
4. Serbuk akar seledri direndam dengan 2,5 sampai 5 bagian etanol 70 %, kemudian diamkan dalam botol berwarna gelap. Perendaman dilakukan selama 3 jam. Selama perendaman dilakukan pengadukan beberapa kali.
5. Tahap selanjutnya dilakukan di dalam perkolator. Pada bagian leher perkolator diberi gabus bertoreh dan kertas saring dengan bagian pinggir yang digunting berdiameter lebih besar dari gabus. Tutup perkolator dan diamkan selama 24 jam sambil sesekali diaduk.
6. Setelah 24 jam, kran perkolator dibuka dengan kecepatan 2 ml/menit.
7. Perkolat kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental etanol 70 %. Hasil ditimbang dan dicatat.
8. Ekstrak kental kemudian difraksinasi dengan kloroform (1:1) sebanyak 400 ml, kocok selama ± 15 menit. Lapisan etanol dipisahkan dengan lapisan kloroform.
9. Fraksi etanol 70 % yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh fraksi kental. Hasil ditimbang dan dicatat.
10. Fraksi kental kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 40-50°C sampai kering.
11. Kemudian dibuat suspensi untuk diberikan kepada hewan uji dengan dosis sebagai berikut :

- Dosis I : 4 mg/200 g bb
- Dosis II : 8 mg/200 g bb
- Dosis III : 16 mg/200 g bb

Dosis III : 16 mg/200 g bb

Tahap III : Karakterisasi ekstrak dan penapisan fitokimia

1. Uji Organoleptis
Organoleptis dilakukan dengan mengamati konsistensi, warna, bau, dan rasa.
2. Susut Pengeringan
Susut pengeringan adalah kadar bagian yang menguap suatu zat. Suhu penetapan adalah 105°C.
3. Penapisan fitokimia meliputi pengujian alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, dan terpen/sterol.

Tahap IV : Pengukuran tekanan darah arteri (Domer, 1971)

1. Setelah diperoleh kondisi hipertensi eksperimental, maka tikus dibius dengan urethan sebanyak 1,7 ml/200 gbb dengan konsentrasi 20%. Setelah tikus teranestesi, tikus diletakkan dalam posisi terlentang di atas papan bedah dengan keempat kaki diikat dengan tali yang ditambatkan pada paku di pinggir papan bedah.
2. Rambut di sekitar leher digunting dan dibasahkan dengan etanol 70 %. Pada kulit bagian tengah leher dibuat irisan vertikal dengan gunting bedah ± 3 cm. Otot dan lemak yang menyelubungi trakea dan arteri karotis disisihkan dengan bantuan gunting bedah tumpul. Semua pembedahan diusahakan jangan ada pendarahan.
3. Arteri karotis kemudian dihubungkan pada sebuah kanula yang salah satunya dihubungkan dengan manometer air raksa. Kanula sebelumnya telah diisi dengan larutan heparin salin encer 10 i.u/ml. Kanula sebelum dimasukkan, arteri karotis diregangkan dengan pinset untuk mencegah menyemburnya darah pada waktu kanula dimasukkan.
4. Kanula setelah masuk diikat dengan benang, regangan dilepaskan. Secara perlahan-lahan, darah dalam arteri karotis akan mendesak heparin salin dalam kanula dan akhirnya menekan air raksa di tabung sebelah kiri dan mendorong air raksa di tabung sebelah kanan.
5. Tekanan darah arteri diukur segera setelah pemberian sediaan uji. Tekanan darah arteri dinyatakan dalam satuan mmHg, dengan melihat selisih tinggi air raksa di tabung sebelah kanan dengan tabung sebelah kiri manometer air raksa secara visual.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tahap I : Perlakuan hewan uji

Percobaan sebelum dilakukan, tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 1 minggu agar mampu menyesuaikan diri dengan lingkungan yang baru. Tikus yang digunakan adalah tikus sehat dengan tanda-tanda mata yang jernih, bulu yang bersih dan tidak berdiri, tingkah laku normal dan aktif serta berat badan yang bertambah tiap hari.

Tikus yang digunakan untuk penelitian ini berjumlah 24 ekor, dengan perincian satu kelompok terdiri dari 4 ekor. Kelompok I merupakan kelompok kontrol normal yang diberi minum air, kelompok II adalah kelompok kontrol negatif yang diinduksi dengan NaCl 2 % sebanyak 20 ml/hari selama 3 minggu. Pemilihan metode induksi dengan larutan NaCl dipilih karena metode ini merupakan metode yang paling mudah digunakan untuk mendapatkan kondisi hipertensi eksperimental.

Ion Na⁺ dan Cl⁻ merupakan cairan ekstraseluler yang melakukan pertukaran dengan cairan intrasel yaitu ion K⁺. Ion Na⁺ yang berlebih sebagai cairan intrasel menyebabkan penimbunan cairan (edema) sehingga mengakibatkan volume plasma meningkat. Peningkatan volume plasma inilah yang menyebabkan curah jantung meningkat dan akhirnya meningkatkan tekanan darah

Kelompok III merupakan kelompok kontrol positif yang diinduksi dengan NaCl 2% sebanyak 20 ml/hari selama 3 minggu dan pada minggu ketiga diinduksikan dengan obat perbandingan, yaitu reserpin. Reserpin dipilih sebagai obat perbandingan karena reserpin merupakan salah satu antihipertensi yang terbukti efektif menurunkan tekanan darah. Mekanisme kerja reserpin yang termasuk ke dalam golongan antiadrenergik perifer yaitu dengan cara mengurangi pelepasan norepinefrin di ujung saraf perifer dan menekan susunan saraf pusat.

Kelompok IV, V, dan VI merupakan kelompok uji yang diinduksi dengan suspensi fraksi kering etanol 70 % dengan dosis masing-masing 4 mg/200 g BB, 8 mg/200 g BB dan 16 mg/200 g BB. Sediaan uji diberikan pada minggu ketiga. Pada minggu sebelumnya, kelompok uji diinduksi dengan NaCl 2 % sebanyak 20 ml/hari selama 3 minggu. Sediaan uji diinduksikan dengan tujuan untuk mengetahui khasiat antihipertensi dari akar seledri bila dibandingkan dengan kelompok I, II dan III.

Tabel I. Perlakuan Hewan Uji

Kelompok	N	Perlakuan (minggu)			Keterangan
		1	2	3	
I	4	Air	Air	Air	Pengukuran
II	4	NaCl	NaCl	NaCl	
III	4	NaCl	NaCl	NaCl + Reserpin	
IV	4	NaCl	NaCl	NaCl + Dosis 4 mg/200 g bb	
V	4	NaCl	NaCl	NaCl + Dosis 8 mg/ 200 g bb	
VI	4	NaCl	NaCl	NaCl + Dosis 16 mg/ 200 g bb	

Tahap II : Pembuatan fraksi etanol

Seledri yang digunakan adalah seledri yang dipanen pada umur 6-10 minggu yang termasuk jenis seledri daun yang banyak ditanam di Indonesia dan dipanen dengan cara mencabut bersama akarnya. Akar seledri yang digunakan untuk penelitian ini mulai dari leher akar, yakni bagian akar yang bersambungan dengan pangkal batang hingga sampai kepada tudung akar, yakni bagian akar yang letaknya paling ujung. Akar seledri yang digunakan diambil dari tempat tumbuh yang sama untuk menghindari faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil percobaan.

Sebanyak 4 kg herba seledri diperoleh 1,500 kg akar seledri segar yang selanjutnya dicuci. Didapat 1,718 kg akar seledri basah. Setelah dikeringkan dengan oven didapat akar seledri kering sebanyak 0,566 kg.

Akar seledri diekstraksi dengan pelarut etanol 70 %. Alasan pemilihan pelarut etanol 70 % adalah karena pelarut ini lebih selektif menarik senyawa yang diduga berkhasiat antihipertensi, tidak beracun, netral, kapang dan kuman sulit tumbuh serta mudah menguap. Sedangkan metode yang dipakai untuk ekstraksinya adalah metode perkolasi. Metode perkolasi bertujuan untuk menarik zat-zat berkhasiat baik yang tahan panas maupun yang tidak tahan pemanasan. Keuntungan metode ini adalah mampu menarik habis senyawa-senyawa yang aktif yang terdapat dalam simplisia dan tidak memerlukan terlalu banyak simplisia. Sedangkan kerugian dari metode perkolasi adalah penggunaan jumlah pelarut yang relatif besar.

Akar seledri kering ini kemudian diserbuk dengan bantuan *blender* hingga didapat 157,351 g serbuk. Serbuk simplisia kemudian diperkolasi dengan 3 liter etanol 70 %. Hasil ekstrak yang didapat adalah 3,390 liter. Hasilnya terlihat pada tabel II.

Ekstrak yang didapat kemudian *dirotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental etanol 70 % sebanyak 400 ml. Hasil dapat dilihat pada tabel III.

Sebanyak 400 ml ekstrak kental etanol 70 %, kemudian dilakukan fraksinasi dengan kloroform

dengan perbandingan 1:1. Lapisan etanol 70 % yang didapat sebanyak 400 ml kemudian dipisahkan dan disebut sebagai fraksi etanol 70 %.

Fraksi etanol 70 % kemudian *dirotary evaporator*. Fraksi kental etanol 70 % yang didapat sebanyak 28 ml. Fraksi kental etanol 70 % kemudian dikeringkan dalam oven dengan suhu 40-50°C sampai kering. Hasil yang didapat sebanyak 5,379 g fraksi kering etanol 70 %. Hasil dapat dilihat pada tabel IV.

Tahap III : Karakterisasi ekstrak dan penapisan fitokimia

Karakteristik ekstrak dapat diketahui dengan melakukan uji organoleptis dan susut pengeringan. Hasil karakteristik ekstrak dapat dilihat pada tabel V.

Serbuk, ekstrak dan fraksi dilakukan penapisan fitokimia, yang meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, terpen dan sterol. Hasil penapisan fitokimia dapat dilihat pada tabel VI.

Tahap IV : Pengukuran tekanan darah arteri

Tekanan darah diukur secara langsung pada minggu ketiga di hari ketujuh segera setelah pemberian sediaan uji. Waktu pengukuran dipilih pada pagi dan siang hari, karena tekanan darah diketahui meningkat pada waktu itu. Metode yang digunakan untuk mengukur tekanan darah arteri tikus adalah metode langsung dengan menggunakan manometer air raksa, yakni dengan melihat selisih antara tabung sebelah kanan dengan tabung sebelah kiri. Hasil yang didapat dari selisih tersebut menunjukkan tekanan darah arteri tikus. Tekanan darah arteri lebih penting dari tekanan darah sistol atau diastol karena tekanan darah arteri menentukan kecepatan rata-rata aliran darah dalam pembuluh sistemik (Ganong, 1983).

Hasil penelitian uji antihipertensi akar seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap tikus jantan yang dibuat hipertensi diperoleh data, dan data yang diperoleh pada percobaan, kemudian diolah secara statistik. Hasil uji kenormalan terhadap tekanan darah akibat pemberian fraksi etanol 70 % diperoleh data terdistribusi normal ($p=0,665$). Pada uji homogenitas, diperoleh varian data homogen ($p=0,175$). Pada uji Anova, diperoleh hasil bahwa perlakuan menunjukkan pengaruh terhadap

Tabel II. Hasil Ekstraksi

No	Jenis	Hasil
1.	Herba segar	4 kg
2.	Akar seledri segar	1,500 kg
3.	Akar seledri basah	1,718 kg
4.	Akar seledri kering	0,566 kg
5.	Serbuk akar seledri	157,351 g
6.	Perkolat	3,390 l
7.	Ekstrak kental etanol 70 %	400 ml

Tabel III. Hasil Fraksinasi

No	Jenis	Hasil
1.	Ekstrak kental etanol 70 %	400 ml
2.	Fraksi etanol 70 %	400 ml
3.	Fraksi kental etanol 70 %	28 ml
4.	Fraksi kering etanol 70 %	5,379 g

Tabel IV. Karakteristik Ekstrak

No	Jenis	Uji Organoleptis			
		Bentuk	Bau	Rasa	Warna
1	Ekstrak	Cair	Khas	Khas	Coklat
2	Fraksi	Cair	Khas	Khas	Coklat

Tabel V. Hasil susut pengeringan

No	Jenis	Hasil (%)
1	Pengeringan	32,94
2	Susut Pengeringan	2,22

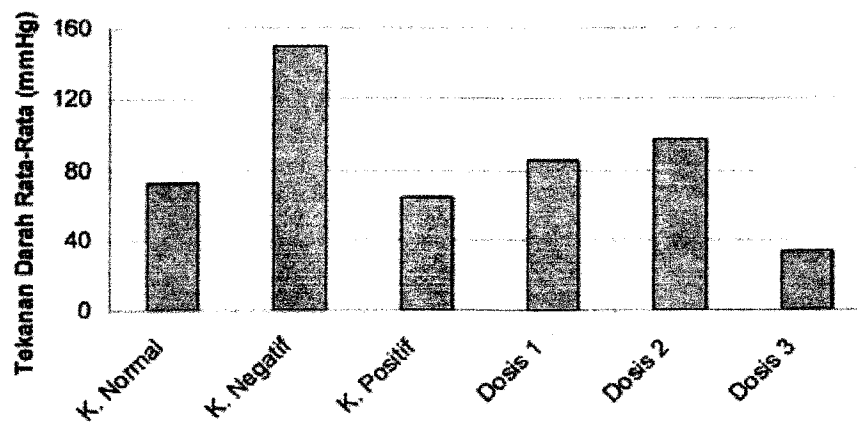
Tabel VI. Hasil Penapisan Fitokimia

No	Penapisan	Jenis		
		Serbuk	Ekstrak	Fraksi
1	Alkaloid	-	-	-
2	Flavonoid	+	+	+
3	Saponin	+	+	+
4	Tannin	-	-	-
5	Terpen/Sterol	+	+	+

Keterangan : + = ada
 - = tidak ada

Tabel VII. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Arteri Tikus

Kelompok	Tekanan Darah Rata-rata (mmHg)				Rata-rata (mmHg) ± SD
	Tikus Nomor				
	1	2	3	4	
Normal (K I)	80	60	100	50	72,5 ± 19,20
Negatif (K II)	105	150	202	145	150,5 ± 34,47
Positif (K III)	70	60	70	60	65 ± 5,00
Dosis I (K IV)	90	70	90	90	85 ± 8,66
Dosis II (K V)	110	110	80	90	97,5 ± 12,99
Dosis III (K VI)	40	30	20	40	32,5 ± 8,29



Gambar 1. Diagram Batang Tekanan Darah Arteri Rata-rata

tekanan darah ($p=0,000$). Hasil pengolahan data menunjukkan ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif, kelompok dosis II dan dosis III. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kontrol positif dengan kelompok dosis I, jika dibandingkan dengan kelompok normal tidak terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol positif dan kelompok dosis I dan dosis II. Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol normal dengan kelompok dosis III.

Analisis statistik tersebut dapat diartikan bahwa kelompok kontrol positif yang menggunakan obat reserpin, kelompok dosis I dan dosis II dapat menurunkan tekanan darah arteri sebanding dengan tekanan darah arteri tikus kelompok normal yaitu berkisar antara 70 mmHg-112 mmHg. Sedangkan pada kelompok dosis III penurunan tekanan darah arteri di bawah kelompok normal dan kelompok kontrol positif bahkan cenderung menimbulkan hipotensif.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini menyatakan bahwa akar seledri memiliki efek sebagai antihipertensi. Dosis 4 mg/200 gBB dan dosis 8 mg/200 gBB dapat menurunkan tekanan arteri sebanding dengan tekanan darah arteri kelompok normal. Penurunan tekanan darah arteri dosis 4 mg/200 gBB sebanding dengan kelompok positif yang menggunakan obat reserpin. Sedangkan dosis 16 mg/200 g BB menurunkan tekanan darah arteri di bawah normal sehingga dapat menimbulkan hipotensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. *Materia Medika* jilid V.1989. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hal 549-555.
- Anonim. *Kelompok Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam*. 1992. *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*. Jakarta. Hal 41-42, 231-135.
- Ganong, F. William. 1983. *Fisiologi Kedokteran*, edisi 10 terj). Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal 549.

- Hanafiah, KemasAli. 2000. *Rancangan Percobaan Teori dan Aplikasi*. Rajawali Press(Raja Grafindo Persada). Jakarta.
- Hapsari, Yunita Dwi. 2006. *Isolasi dan Identifikasi Apiin dari Herba Seledri (Apium graveolens L.)*. Skripsi S1. Program Ekstensi Departemen Farmasi Universitas Indonesia. Depok.
- Katzung, B.G. 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, edisi 4 (terj). Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Salemba Medika. Hal 158-176.
- Malole, M.B.M dan Pramono. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Universitas Bioteknologi IPB. Hal 104.
- R. Domer. 1971. *Animal Experiment in Pharmacological Approach*. WB. Saunders Company Publisher. Springfield. Hal 437-495, 569.
- Sunaryo, Hadi., Siska, dan Sumarmi. 2006. *Uji Ekstrak Akar Seledri (Apium graveolens L.) pada Penurunan kadar Kolesterol Total Darah*. Dalam FAKTA Jurnal Ilmiah Ilmu-ilmu Eksakta FMIPA UHAMKA. Jakarta. Hal 24-28.
- Wiryowidagdo, Sudjaswadi dan Sitanggang, M. 2002. *Tanaman Obat untuk Penyakit Jantung, Darah Tinggi dan Kolesterol*. Agro Media Pustaka. Jakarta. Hal 1-2, 17-18.