

PENGARUH JUS SELEDRI (*Apium graveolens L.*) TERHADAP GAMBARAN  
MIKROSKOPIS HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET  
HIPERKOLESTEROL



Skripsi  
Diajukan ke Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai  
Pemenuhan Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan  
Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

ANDINA DWINANDA

NIM: 1410312068

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2018

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar dan bukan merupakan plagiat.

Nama : Andina Dwinanda

NIM : 1410312068

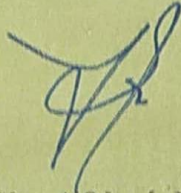
Tanda Tangan :

Tanggal : 27 September 2018



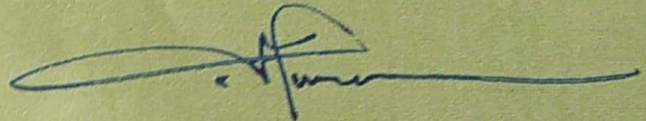
**PENGESAHAN SKRIPSI**  
Skripsi ini telah disetujui oleh :

Pembimbing I



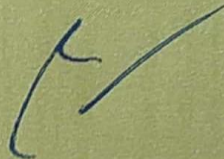
dr. Nita Afriani, M.Biomed  
NIP. 198304282008122003

Pembimbing II



dr. Hardisman, MHID, Dr.PH(Med)  
NIP. 197902022003121004

Mengetahui,  
Wakil Dekan I,  
Fakultas Kedokteran Unand



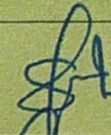

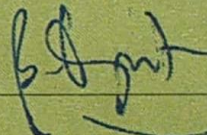
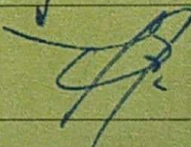
Dr. dr. Rika Susanti, Sp.F  
NIP. 197607312002122002

## PENGESAHAN PENGUJI

Skripsi ini telah diuji dan dinilai oleh Tim Penguji  
Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Unand

Padang, 27 September 2018

### Tim Penguji

Nama	Jabatan	Tanda Tangan
dr. Selfi Renita Rusjdi, M.Biomed	Ketua Penguji	
dr. Aswiyanti Asri, M.Si. Med, Sp.PA	Sekretaris	
dr. Biomechy Oktomaliao Putri, M.Biomed	Anggota 1	
dr. Nita Afriani, M.Biomed	Anggota 2	

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT, shalawat dan salam untuk Nabi Muhammad SAW, berkat rahmat, hidayah dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **Pengaruh Jus Seledri (*Apium graveolens L*) terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Diet Hiperkolesterol**. Skripsi ini disusun untuk memenuhi syarat mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Andalas.

Penulis menyadari keberhasilan dalam penyusunan proposal ini merupakan bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Dr. dr. Wisma Arif Harahap, SpB(K)-Onk selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
2. Ibu dr. Nita Afriani, M.Biomed dan Bapak dr. Hardisman, M.HID, DrPH(Med) sebagai pembimbing I dan II yang telah mengorbankan waktunya untuk membimbing penulis dalam pengerjaan skripsi ini
3. Ibu dr. Roza Silvia, MclinEmbryol sebagai ketua tim skripsi, dosen tim skripsi, seluruh dosen, staf akademik dan kesekretarian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memfasilitasi pengerjaan skripsi dan memberikan ilmunya kepada penulis
4. Orangtua dan saudara yang selalu memberi semangat kepada penulis sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini
5. Seluruh civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada penulis.
6. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang turut membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis berharap semoga Allah SWT senantiasa memncurahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari skripsi ini tidak luput dari berbagai kekurangan, penulis mengharapakan kritik dan saran untuk perbaikan skripsi ini sehingga bisa bermanfaat untuk pendidikan, rumah sakit dan masyarakat luas dan bisa dikembangkan menjadi lebih baik lagi.

Padang, 27 September 2018



# **THE EFFECT OF SELEDRI EXTRACT (*Apium graveolens L.*) ON THE MICROSCOPICAL DESCRIPTION OF HEPAR RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY DIET HYPERCOLESTEROL**

**By**  
**Andina Dwinanda**

## **ABSTRACT**

The liver is an important organ in the body to metabolize food substances, one of them is cholesterol. Excessive cholesterol levels in the body will occur fat accumulation in the liver. Data in Indonesia based on RISKESDAS (2013) shows that 35.9% of Indonesia's population aged over 15 years have cholesterol levels >200mg/dl. One alternative traditional medicine that can reduce cholesterol levels is celery. Previous research revealed that the fraction of celery herbal water can reduce total cholesterol levels in the hypercholesterolemia. This study aims to determine how the effect of celery juice on the microscopic picture of the liver induced a hyper cholesterol diet in experimental rats.

This type of research was experimental with a post-test control group design carried out at Animal House, Anatomical Pathology Laboratory and Histology Laboratory, Faculty of Medicine, Andalas University. The sample consisted of 25 rats consisting of 5 groups: negative control group, positive control, treatment 1, treatment 2 and treatment 3. Each treatment was given a hyper cholesterol diet made from 2 grams of pork oil and 1 gram boiled quail egg yolks for 14 days. Furthermore, celery extract was given with a dose of each treatment group, as following 0.72ml / 200gBB; 1.44ml / 200gBB; and 2.16ml / 200gBB given twice a day for the next 14 days. After the treatment was complete, the rats are dissected and their livers had been taken.

Histopathology of rat liver was observed by counting the number of fatty cells. Data analysis used the one way ANOVA test for all groups. The results of the analysis showed a change in the number of fatty cells that were statistically significant between the control group and the three treatment groups with  $p < 0.05$ . The conclusion of this study is celery juice can reduce liver cell fat due to fat accumulation with an effective dose of 0.072ml / 200gBB.

**Keywords:** Hypercholesterol, celery juice, fatty liver cells

# PENGARUH JUS SELEDRI (*Apium graveolens L.*) TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR TIKUS (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIET HIPERKOLESTEROL

Oleh  
Andina Dwinanda

## ABSTRAK

Hepar merupakan organ yang penting dalam tubuh untuk metabolisme zat makanan, salah satunya adalah kolesterol. Apabila kadar kolesterol berlebihan dalam tubuh akan terjadi penumpukan lemak di hepar. Data di Indonesia berdasarkan RISKESDAS (2013) menunjukkan 35,9% dari penduduk Indonesia yang berusia lebih 15 tahun memiliki kadar kolesterol >200mg/dl. Salah satu alternatif obat tradisional yang dapat menurunkan kadar kolesterol adalah tanaman seledri. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa fraksi air herba seledri dapat menurunkan kadar kolesterol total pada keadaan hiperkolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh pemberian jus seledri terhadap gambaran mikroskopis hepar yang diinduksi diet hiperkolesterol pada tikus percobaan.

Jenis penelitian adalah eksperimental dengan desain *post test control group* yang dilaksanakan di *Animal House*, Laboratorium Patologi Anatomi dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Sampel berjumlah 25 ekor tikus yang terdiri atas 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3. Masing-masing perlakuan diberikan diet hiperkolesterol yang dibuat dari minyak babi sebanyak 2 gram dan kuning telur puyuh rebus 1 gram selama 14 hari. Selanjutnya diberikan jus seledri dengan dosis masing-masing kelompok perlakuan yaitu 0,72ml/200gBB; 1,44ml/200gBB; dan 2,16ml/200gBB yang diberikan dua kali sehari selama 14 hari berikutnya. Setelah perlakuan selesai, tikus dibedah dan diambil heparnya.

Histopatologi hepar tikus diamati dengan menghitung jumlah sel yang mengalami perlemakan. Analisis data menggunakan uji *one way ANOVA* terhadap semua kelompok. Hasil analisis memperlihatkan terjadi perubahan jumlah sel berlemak yang bermakna secara statistik antara kelompok kontrol dengan ketiga kelompok perlakuan dengan nilai  $p < 0,05$ . Kesimpulan penelitian ini adalah jus seledri dapat mengurangi perlemakan sel hepar akibat penumpukan lemak dengan dosis efektif yaitu 0,072ml/200gBB.

Kata kunci : Hiperkolesterol, jus seledri, perlemakan sel hepar



## DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	
Sampul Dalam.....	i
Halaman Pernyataan Orisinalitas .....	ii
Pengesahan Skripsi.....	iii
Pengesahan Penguji.....	iv
Kata Pengantar .....	v
Abstract .....	vii
Abstrak .....	viii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Tabel .....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
Daftar Lampiran .....	xiv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan.....	4
1.4.2 Bagi Masyarakat .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 Seledri ( <i>Apium Graveolens L.</i> ) .....	5
2.1.1 Klasifikasi Ilmiah .....	5
2.1.2 Distribusi Geografis .....	6
2.1.3 Morfologi.....	6
2.1.4 Kandungan Dan Khasiat .....	6
2.2 Kolesterol.....	6
2.2.1 Definisi Dan Struktur Kolesterol .....	7
2.2.2 Biosintesis Kolesterol .....	8
2.2.3 Metabolisme Kolesterol Dan Lipoprotein Darah.....	10
2.2.4 Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol.....	16
2.3 Hepar.....	16
2.3.1 Struktur Makroskopis.....	16
2.3.2 Struktur Mikroskopis .....	17
2.4 Pengaruh Jus Daun Seledri Terhadap Hepar Tikus Hiperkolesterol.....	18
2.5 Kerangka Teori .....	19
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....</b>	<b>20</b>
3.1 Kerangka Konseptual.....	20
3.2 Hipotesis .....	21
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>22</b>
4.1 Jenis Rancangan Penelitian.....	22
4.2 Tempat Dan Waktu Penelitian .....	22

4.3	Populasi, Sampel, Dan Besar Sampel .....	22
4.4	Kriteria Hewan Coba Dan Teknik Pengambilan Sampel .....	22
	4.4.1 Kriteria Inklusi: .....	22
	4.4.2 Kriteria Eksklusi: .....	23
	4.4.3 Teknik Pengambilan Sampel .....	23
4.5	Variabel Penelitian Dan Definisi Operasional .....	23
	4.5.1 Idenfifikasi Variabel .....	23
	4.5.2 Definisi Operasional .....	23
4.6	Bahan Penelitian .....	24
	4.6.1 Hewan Coba Dan Bahan Untuk Pemeliharaan .....	24
	4.6.2 Bahan Pembuatan Sediaan Uji .....	24
4.7	Instrumen Penelitian .....	24
	4.7.1 Instrumen Untuk Pemeliharaan Hewan Coba .....	24
	4.7.2 Instrumen Untuk Diet Hiperkolesterol .....	25
	4.7.3 Instrumen Untuk Pengambilan Sampel Uji .....	25
	4.7.4 Instrumen Untuk Pembuatan Sediaan Mikroskopis .....	25
	4.7.5 Instrumen Untuk Sanitasi Dan Higinne .....	25
	4.7.6 Instrumen Pengambilan Data .....	25
4.8	Prosedur Penelitian .....	25
	4.8.1 Pemeliharaan Dan Perlakuan Hewan Coba .....	25
	4.8.2 Pembuatan Jus Seledri .....	26
	4.8.3 Pembuatan Diet Hiperkolesterol .....	27
	4.8.4 Pembuatan Preparat Histologi .....	27
	4.8.5 Pewarnaan Preparat .....	27
4.9	Alur Penelitian .....	29
4.10	Cara Pengolahan Dan Analisis Data .....	30
4.11	Etika Penelitian .....	30
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
	5.1 Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus .....	31
	5.2 Perbedaan Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus .....	35
<b>BAB 6</b>	<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
<b>BAB 7</b>	<b>PENUTUP .....</b>	<b>41</b>
	7.1 Kesimpulan .....	41
	7.2 Saran .....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>.....</b>	<b>42</b>

## DAFTAR TABEL

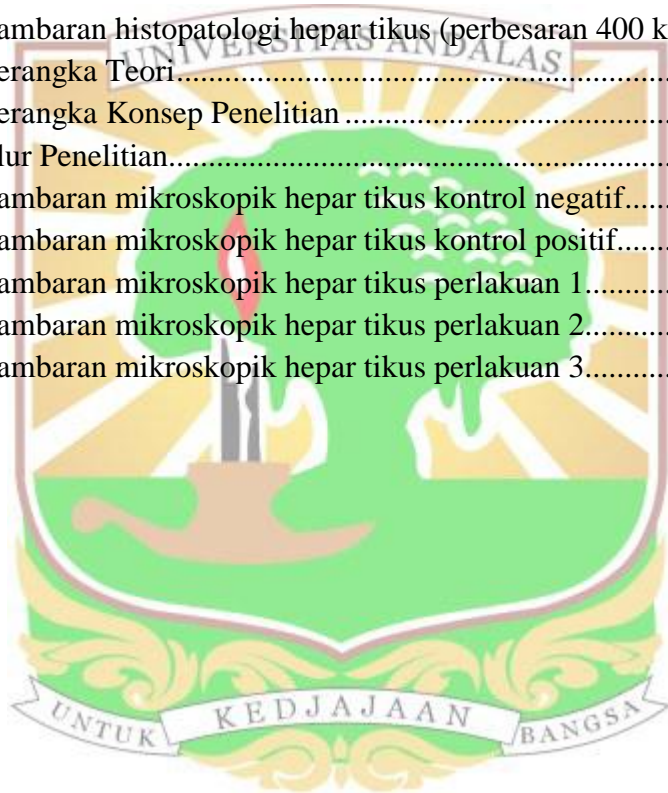
Halaman

Tabel 2.1. Kadar kolesterol dalam darah .....	15
Tabel 5.2. Jumlah perlemakan sel hepar tikus kelompok sampel .....	32
Tabel 5.2. Jumlah rata-rata perlemakan sel hepar tikus tiap kelompok .....	36
Tabel 5.3. Perbedaan jumlah perlemakan sel hepar tikus antar dua kelompok ....	37



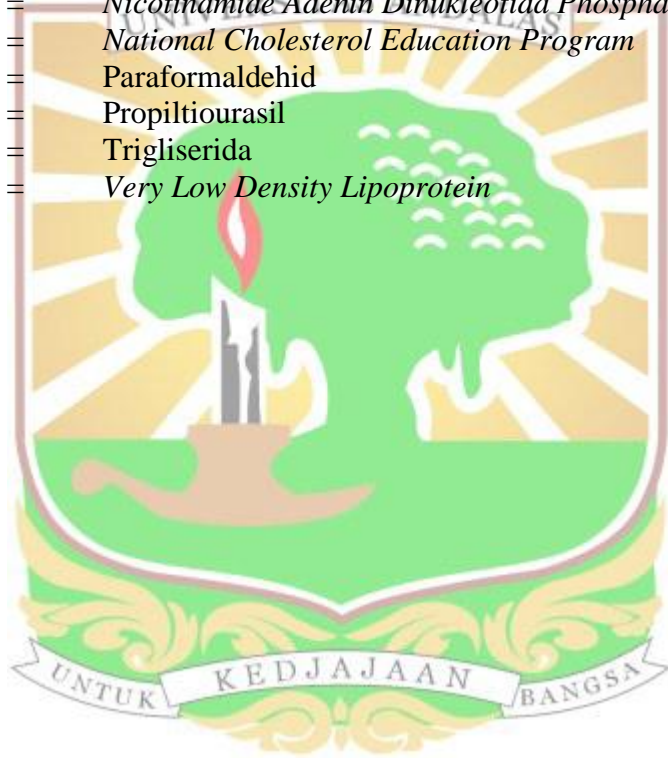
## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Seledri ( <i>Apium graveolens L.</i> ).....	5
Gambar 2.2 Struktur Molekul Kolesterol.....	7
Gambar 2.3 Biosintesis mevalonat.....	8
Gambar 2.4 Biosintesis kolesterol.....	10
Gambar 2.5 Metabolisme kolesterol kilomikron .....	12
Gambar 2.6 Metabolisme kolesterol VLDL dan LDL .....	13
Gambar 2.7 Metabolisme kolesterol HDL .....	15
Gambar 2.8 Gambaran histopatologi hepar tikus (perbesaran 400 kali).....	18
Gambar 2.9 Kerangka Teori.....	19
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	20
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	29
Gambar 5.1 Gambaran mikroskopik hepar tikus kontrol negatif.....	33
Gambar 5.2 Gambaran mikroskopik hepar tikus kontrol positif.....	33
Gambar 5.3 Gambaran mikroskopik hepar tikus perlakuan 1.....	34
Gambar 5.4 Gambaran mikroskopik hepar tikus perlakuan 2.....	34
Gambar 5.5 Gambaran mikroskopik hepar tikus perlakuan 3.....	35



## DAFTAR SINGKATAN

Apo	=	Apolipoprotein
ATP	=	Adenosine Triphosphate
CETP	=	Cholesterol Ester Transfer Protein
FFA	=	Free Fatty Acid
HDL	=	High Density Lipoprotein
HMG-KoA	=	3 – Hidroksi – 3 metilglutaril – koenzim A
HTGL	=	Hepatic Triglyceride Lipase
IDL	=	Intermediate Density Lipoprotein
LCAT	=	Lechitin Cholesterol Acyl Transferase
LDL	=	Low Density Lipoprotein
LPL	=	Lipoprotein Lipase
MDLT	=	Makanan diet lemak tinggi
NADPH	=	Nicotinamide Adenin Dinukleotida Phosphate Hidrogen
NCEP	=	National Cholesterol Education Program
PFA	=	Paraformaldehyd
PTU	=	Propiltiourasil
TG	=	Trigliserida
VLDL	=	Very Low Density Lipoprotein



## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Uji normalitas
- Lampiran 2. Uji *one way ANOVA*
- Lampiran 3. Surat Keterangan Uji Etik
- Lampiran 4. Jadwal Kegiatan
- Lampiran 5. Rancangan Rincian Biaya



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kolesterol merupakan zat yang diperlukan tubuh untuk pembentukan membran sel dalam tubuh, pembentukan hormon steroid, dan menyusun garam empedu untuk pencernaan lemak. Semua organ dapat mensintesis kolesterol, dan yang paling dominan sintesis kolesterol ada di dalam sel hepar dengan jumlah sekitar 500mg/hari.<sup>1</sup> Kadar kolesterol yang tinggi dalam darah disebut hiperkolesterolemia. Pada hiperkolesterolemia terjadi peningkatan kadar kolesterol total dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolesterol serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) kolesterol.<sup>2</sup>

Hepar merupakan salah satu organ penting pada tubuh. Semua zat makanan akan diserap melalui hepar sebelum diedarkan ke seluruh tubuh. Zat makanan akan dimetabolisme di hepar, salah satunya adalah kolesterol. Kadar kolesterol yang berlebih di hepar akan terjadi penumpukan. Kolesterol yang masuk ke dalam hepar tidak semuanya dapat diangkut oleh lipoprotein dari aliran darah seluruh tubuh menuju hepar. Kolesterol yang berlebih tersebut akan menempel di pembuluh darah, sehingga lama-kelamaan dapat menyebabkan timbulnya plak kolesterol. Kondisi tersebut akan menyebabkan pembuluh darah menjadi kaku atau tidak elastis lagi, dari yang semulanya mudah berkerut atau mudah melebar (elastis).<sup>3</sup> Pengerasan pembuluh darah tersebut dinamakan aterosklerosis keadaan dimana pembuluh darah menjadi sempit dan aliran darah menjadi terganggu.<sup>4</sup>

Hiperkolesterolemia menandakan adanya radikal bebas dalam tubuh. Peningkatan radikal bebas dalam tubuh dapat menyebabkan proses peroksidasi lipid dan penurunan aktivitas enzim *lipoprotein lipase* (LPL) yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar trigliserida (TG) dalam sel hepar sehingga dapat terjadi degenerasi lemak disekitar sel-sel hepar.<sup>5,6</sup>

Data dari American Heart Association tahun 2014 memperlihatkan prevalensi dari berat badan berlebih dan obesitas pada populasi di Amerika adalah 154.7 juta orang yang berarti 68.2 % dari populasi di Amerika Serikat yang

berusia lebih dari 20 tahun. Populasi dengan kadar kolesterol  $\geq 240$  mg/dl diperkirakan 31.9 juta orang (13.8 %) dari populasi. Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan ada 35.9 % dari penduduk Indonesia yang berusia  $\geq 15$  tahun dengan kadar kolesterol abnormal (berdasarkan NCEP ATP III, dengan kadar kolesterol  $\geq 200$  mg/dl) dimana perempuan lebih banyak dari laki-laki dan perkotaan lebih banyak dari di pedesaan. Data RISKEDAS juga menunjukkan 15.9 % populasi yang berusia  $\geq 15$  tahun mempunyai proporsi LDL yang sangat tinggi ( $\geq 190$  mg/dl), 22.9 % mempunyai kadar HDL yang kurang dari 40 mg/dl, dan 11.9% dengan kadar trigliserid yang sangat tinggi ( $\geq 500$  mg/dl).<sup>7</sup> Dislipidemia merupakan faktor risiko primer untuk PJK dan mungkin berperan sebelum faktor risiko utama lainnya muncul. Data epidemiologi menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko untuk stroke iskemia. Grundy dkk menunjukkan bahwa untuk setiap penurunan LDL sebesar 30 mg/dL maka akan terjadi penurunan risiko relatif untuk penyakit jantung koroner sebesar 30%.<sup>8</sup>

Kadar kolesterol yang meningkat dalam darah dapat diturunkan dengan mengkonsumsi obat-obatan, salah satunya inhibitor 3 hidroksi 3 metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) reduktase atau yang biasa dikenal dengan statin. Statin banyak digunakan masyarakat sebagai obat penurun kolesterol, namun obat ini juga mempunyai efek jika dikonsumsi dalam jangka panjang, diantaranya dapat menimbulkan *myopathy/myalgia*, hepatotoksitas, *proteinuria* karena terjadi gangguan pada renal, disfungsi ereksi, artritis, gangguan saraf seperti penurunan daya ingat, penurunan fungsi kognitif serta gangguan pada tidur.<sup>9,10</sup>

Banyaknya efek samping dari penggunaan obat sintetis kimia dalam jangka panjang maka itu tidak sedikit masyarakat yang menggunakan alternatif pengobatan melalui penggunaan tanaman.<sup>5</sup> Penggunaan tanaman sebagai obat tradisional sudah ada sejak lama dikenal di masyarakat Indonesia. Penggunaan tanaman sebagai obat cenderung mengalami peningkatan dengan adanya paradigma kembali ke alam (*back to nature*) dalam upaya mengatasi penyakit secara alami dan mencapai kesehatan yang optimal.<sup>11</sup> Selain biaya yang dikeluarkan relatif murah dibanding dengan obat-obatan kimia, efek samping yang dimiliki juga jauh lebih rendah. Sampai saat ini, masih banyak masyarakat



Indonesia yang memanfaatkan tanaman obat untuk mengatasi penyakit dalam meningkatkan kesehatan.

Salah satu tanaman yang dapat memberikan efek positif dalam pengobatan hiperkolestrolema adalah seledri (*Apium graveolens L.*). Selain digunakan untuk penyedap makanan, tumbuhan seledri merupakan salah satu tanaman berkhasiat obat yang banyak digunakan oleh masyarakat.<sup>12</sup> Seledri mengandung fitosterol yang merupakan komponen fitokimia yang berguna untuk melawan kolesterol. Selain itu, fitosterol juga berfungsi dalam mencegah penyakit jantung seperti aterosklerosis.<sup>13</sup> *Flavonoid* yang juga terdapat dalam tumbuhan seledri dapat melindungi tubuh dari penyakit kardiovaskular dan beberapa penyakit kronik lainnya jika dikonsumsi secara rutin.<sup>14</sup> Selain itu, *flavonoid* bisa memperbaiki endotel pembuluh darah dan dapat mengurangi pengaruh radikal bebas dalam tubuh.<sup>15,16</sup>

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pengujian terhadap pengaruh jus seledri (*Apium graveolens L.*) terhadap kadar kolesterol total mencit putih jantan hiperkolesterol.<sup>17</sup> Ditemukan bahwa fraksi air herba seledri dapat menurunkan kadar kolesterol total pada keadaan hiperkolesterol. Namun demikian, penelitian mengenai pengaruh jus seledri terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus yang diberikan diet hiperkolesterol belum ada. Padahal gambaran mikroskopis mencit dengan hiperkolesterolemia terdapat gambaran susunan sel yang berubah akibat dari degenerasi lemak sehingga adanya perubahan struktur pada hepar dan tidak dapat kembali seperti keadaan semula.<sup>5</sup>

Patologi hepar erat kaitannya dengan makanan dan minuman yang dikonsumsi oleh individu. Perubahan struktur histologi pada hepar dapat dipengaruhi oleh masuknya jumlah dan jenis senyawa tertentu ke dalam organ hepar, karena senyawa-senyawa yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami absorbs, distribusi, metabolisme, dan ekskresi di dalam tubuh.<sup>16</sup>

Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin meneliti mengenai bagaimana pengaruh pemberian jus seledri terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet hiperkolesterol.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh pemberian jus daun seledri terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet hiperkolesterol?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian jus seledri terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet hiperkolesterol.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menilai gambaran mikroskopis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet hiperkolesterol.
2. Menilai perbedaan gambaran mikroskopis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet hiperkolesterol sesudah pemberian berbagai tingkat penggunaan jus seledri pada tikus terhadap kontrol positif.
3. Menilai perbedaan gambaran mikroskopis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet hiperkolesterol sesudah pemberian berbagai tingkat penggunaan jus seledri.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi pengetahuan tentang manfaat pemberian jus seledri terhadap gambaran sel hepar dalam mengobati pasien yang diet hiperkolesterol.

### **1.4.2 Bagi Masyarakat**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada masyarakat tentang manfaat jus seledri sebagai pengobatan alternatif bagi masyarakat yang diet hiperkolesterol.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Seledri (*Apium graveolens L.*)

Seledri adalah jenis tanaman sayuran daun dan tumbuhan obat yang termasuk keluarga Apiaceae yang sehari-hari dimanfaatkan sebagai bumbu masakan. Nama lain untuk tanaman seledri cukup banyak, antara lain *celery*, *stalk celery*, *leaf celery* (Inggris); *sadri*, *selderi*, *saladeri* (Malaysia); *celeri cote*, *celeri branch*, *celeri rave* (Perancis); *Kinchai*, *kinintsai*, *kinsay* (Philipina); dan *khunchai*, *phakpum*, *phakphaopun* (Thailand).<sup>18</sup> Tanaman ini berwarna hijau, batangnya termasuk batang tanaman tidak berkayu (lihat Gambar 2.1).



Gambar 2.1 Seledri (*Apium graveolens L.*).<sup>19</sup>

##### 2.1.1 Klasifikasi Ilmiah

Secara taksonomi tumbuhan, klasifikasi seledri adalah sebagai berikut<sup>20</sup>:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermaphyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Rosidace
Ordo	: Apiales
Famili	: Apiaceae
Genus	: <i>Apium</i>
Spesies	: <i>Apium graveolens L.</i>

### **2.1.2 Distribusi Geografis**

Tanaman seledri merupakan tanaman yang berasal dari daerah subtropik Eropa dan Asia. Tanaman seledri sekarang ada dimana-mana dan banyak ditanam untuk diambil daun, akar dan buahnya. Tanaman ini biasanya banyak ditemukan di daerah dengan ketinggian di atas 900 m dpl.<sup>21</sup>

### **2.1.3 Morfologi**

Seledri merupakan tanaman tegak dengan tinggi sekitar 50cm. Batang seledri bersegi beralur, memiliki ruas, tidak berambut, bercabang banyak, dan berwarna hijau pucat. Daunnya majemuk, menyirip ganjil dengan anak daun 3-7 helai. Anak daun memiliki tangkai yang panjangnya sekitar 1-2.7 cm, helaian daun tipis rapuh, pangkal daun ujung runcing, tepi bergigi dengan panjang sekitar 2-7.5 cm dan lebar 2-5 cm, pertulangan menyirip, serta berwarna hijau keputih-putihan. Bunga majemuk berbentuk seperti payung berjumlah sekitar 8-12 buah, dengan ukuran kecil-kecil, berwarna putih, dan mekar secara bertahap. Buahnya berbentuk kotak, berukuran kecil berbentuk seperti kerucut, panjang 1-1.5 mm, dan berwarna hijau kekuningan.<sup>21</sup>

### **2.1.4 Kandungan dan khasiat**

Tanaman seledri mengandung flavonoid yang berkhasiat sebagai anti oksidan, apigenin yang berkhasiat sebagai hipotensif, lipase untuk mencerna lemak, dan kandungan mineralnya yang cukup tinggi seperti kalsium, magnesium dan fosfor dapat memperkuat masa tulang.<sup>22</sup> Selain itu seledri juga mengandung saponin, tannin 1%, minyak atsiri 0.033%, vitamin (A, B, dan C), kolin, dan zat pahit. Akarnya mengandung asparagin, zat pati, minyak astiri dan tirosin. Sedangkan pada buah seledri mengandung apiin, atsiri, apigenin, dan alkohol.<sup>21</sup>

Secara tradisional tanaman seledri digunakan sebagai pemacu enzim pencernaan atau sebagai penambah nafsu makan, peluruhan air kencing, dan penurunan hipertensi. Selain itu juga digunakan untuk mengurangi rasa sakit pada reumatik dan gout, dan bisa digunakan sebagai anti kejang. Daun dan batang seledri juga digunakan sebagai sayur dan lalap untuk penyedap makanan.<sup>23</sup>

## **2.2 Kolesterol**

Kolesterol merupakan unsur penting dalam tubuh diperlukan untuk mengatur proses kimiawi di dalam tubuh, tetapi kolesterol dalam jumlah yang

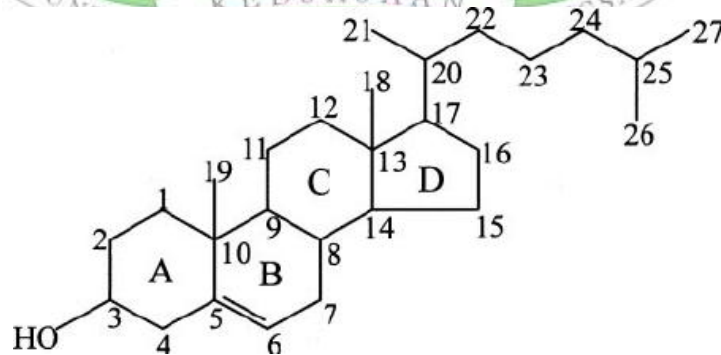
tinggi bisa menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang akhirnya akan berdampak pada penyakit jantung koroner.<sup>24</sup> Hiperkolesterolemia adalah suatu kondisi jumlah kolesterol darah melebihi batas normal.

### 2.2.1 Definisi dan struktur kolesterol

Kolesterol merupakan senyawa organik kompleks yang memiliki inti steroid, berwarna kuning yang banyak ditemukan dalam tubuh hewan dan manusia. Kolesterol terdapat dalam jaringan dan lipoprotein plasma dalam bentuk kolesterol bebas atau gabungan dengan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol.<sup>3</sup>

Kolesterol memiliki sifat hidrofobik (klarut dalam air) agar kolesterol dapat berikatan dengan partikel lipoprotein dan beredar dalam darah. Komponen struktural yang membentuk sel lapisan eksternal lipoprotein plasma adalah komponen kolesterol sebagai prekursor senyawa steroid dalam tubuh. Kolesterol bersumber dari makanan yang berasal dari hewan antara lain daging, hati, otak dan kuning telur. LDL plasma adalah transpor untuk membawa kolesterol dan ester kolesterol ke banyak jaringan. Kolesterol bebas dikeluarkan dari jaringan oleh HDL plasma dan diangkut ke hepar, tempat senyawa ini dieliminasi dari tubuh tanpa diubah atau setelah diubah menjadi asam empedu.<sup>3</sup>

Secara struktural, kolesterol memiliki empat cincin hidrokarbon yaitu cincin hidrokarbon A, B, C dan D. Pada C3 cincin A terdapat gugus hidroksil dan pada cincin B memiliki ikatan rangkap antara C5 dan C6.<sup>3</sup> Struktur kimia kolesterol dapat dilihat pada gambar 2.2.



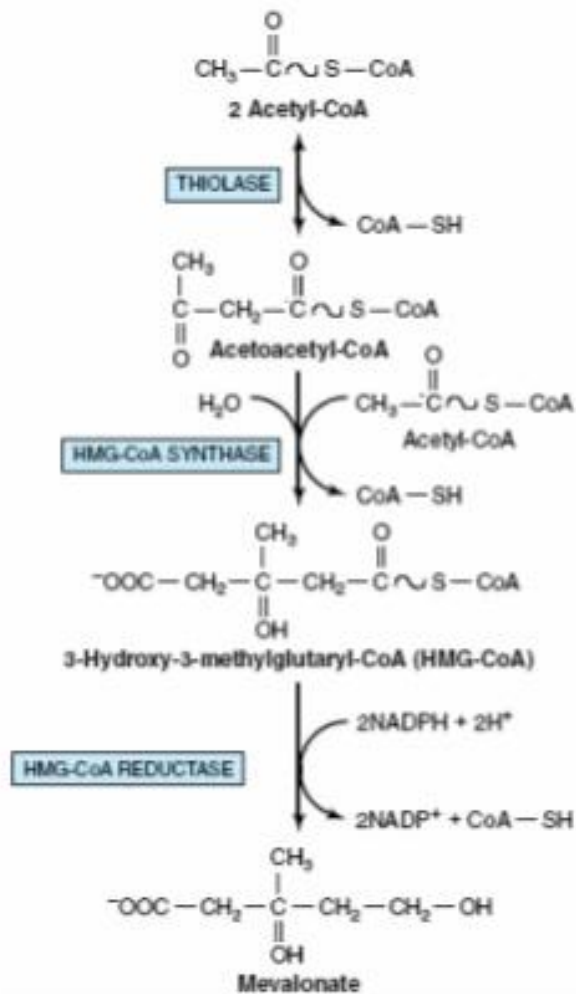
Gambar 2.2 Struktur Molekul Kolesterol.<sup>25</sup>

### 2.2.2 Biosintesis kolesterol

Sintesis kolestrol terjadi hampir di semua jaringan tubuh pada manusia, diantaranya hepar, usus, dan korteks adrenal. Biosintesis kolesterol terbagi menjadi lima tahap berikut.

#### 1. Biosintesis mevalonat

Dua molekul asetil-KoA akan bersatu sehingga membentuk asetoasetil-KoA yang dikatalis oleh tiolase sitosol. Asetoasetil-KoA akan mengalami kondensasi dengan molekul asetil-KoA yang lain yang dikatalis oleh 3 – hidroksi – 3 metilglutaril – koenzim A (HMG-KoA) sintase sehingga membentuk HMG-KoA yang direduksi menjadi mevalonat oleh *nicotinamide adenin dinukleotida phosphatehidrogen* (NADPH) dan dikatalis oleh HMG-KoA reduktase.<sup>3</sup> Dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Biosintesis mevalonat.<sup>3</sup>

2. Pembentukan unit isoprenid

Setelah mevalonat disintesis, mevalonat akan mengalami fosforilasi oleh *adenosine triphosphate* (ATP), setelah itu akan mengalami dekarboksilasi untuk membentuk unit isoprenid aktif yang disebut isopentil difosfat.<sup>3</sup>

3. Pembentukan skualen

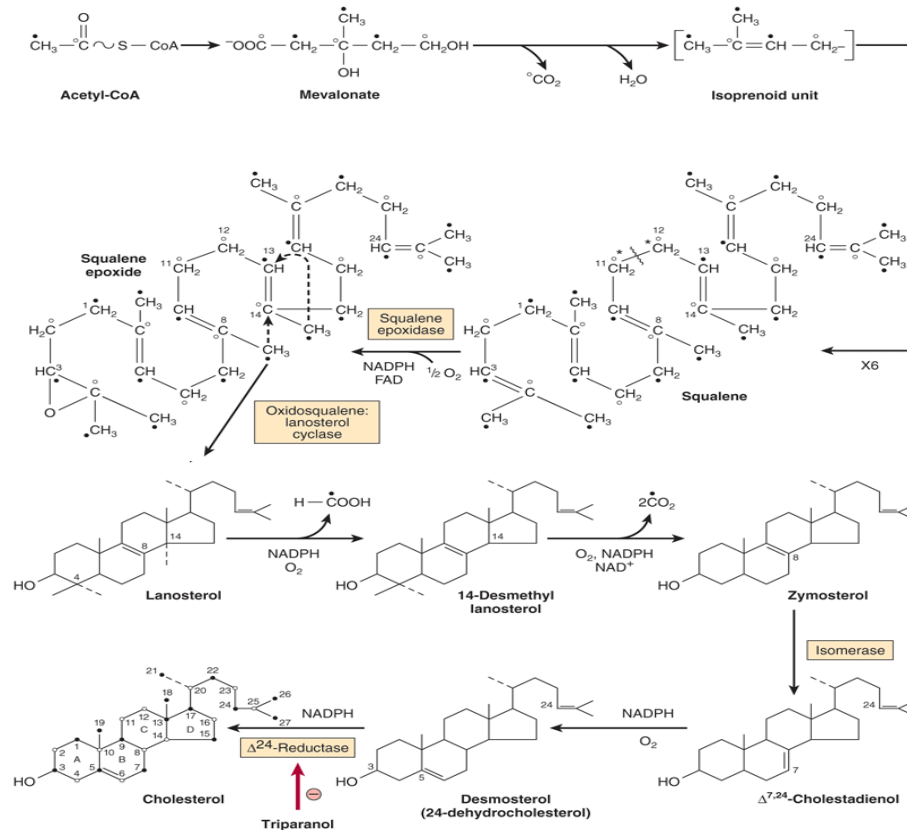
Dua unit isopentil difosfat akan berkondensasi sehingga membentuk geranil difosfat. Kondensasi lebih lanjut dengan satu unit isopentil difosfat maka akan terbentuk farnesil difosfat. Apabila dua molekul farnesil difosfat bergabung di ujung fosfat maka akan membentuk skualen.<sup>3</sup>

4. Pembentukan lanosterol

Skualen akan membentuk struktur yang mirip dengan inti steroid. Di retikulum endoplasma skualen diubah oleh oksidase menjadi skualen 2,3 – epoksida sebelum terjadi penutupan cincin. Sedangkan gugus metil di C<sub>14</sub> dipindahkan ke C<sub>13</sub> dan yang ada di C<sub>8</sub> ke C<sub>14</sub> yang dikatalis oleh oksidoskualen – lanosterol siklase.<sup>3</sup>

5. Pembentukan kolesterol

Pertukaran-pertukaran inti di steroid dan rantai samping pada lanosterol merupakan proses pembentukan kolesterol yang berlangsung di retikulum endoplasma. Gugus metil pada C<sub>14</sub> dikeluarkan untuk membentuk 14 – dismetil lanosterol dan diikuti pengeluaran pada gugus metil C<sub>4</sub> sehingga membentuk zimosterol. Kemudian dalam dua langkah, ikatan rangkap di C<sub>8</sub> - C<sub>9</sub> dipindahkan ke C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> dapat membentuk desmosterol. Setelah itu, ikatan rangkap samping direduksi maka kolesterol akan terbentuk<sup>3</sup>. Dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Biosintesis kolesterol.<sup>3</sup>

### 2.2.3 Metabolisme kolesterol dan lipoprotein darah

Lipid plasma terdiri dari 36% ester kolesterol, 30% fosfolipid, 16% triasilgliserol 14% kolesterol, dan 4% asam lemak rantai panjang tak teresterifikasi (asam lemak bebas, FFA). Secara metabolik asam lemak bebas merupakan lipid plasma yang paling aktif.<sup>26</sup>

Lipoprotein plasma memiliki empat kelompok utama, yaitu kilomikron yang bersumber dari penyerapan triasilgliserol dan lipid lain di usus; *Very low density lipoprotein* (VLDL) merupakan lipoprotein yang berdensitas sangat rendah untuk ekspor triasilgliserol yang bersumber dari hepar; *low density lipoprotein* (LDL) merupakan lipoprotein berdensitas rendah yang menggambarkan tahap akhir dari metabolisme VLDL; dan HDL merupakan lipoprotein berdensitas tinggi yang berperan dalam transpor kolesterol dan pada metabolisme VLDL dan kilomikron. Triasilgliserol merupakan lipid utama pada VLDL dan kilomikron, sedangkan lipid utama pada kolesterol dan fosfolipid masing-masing adalah LDL dan HDL. Setiap lipoprotein terdapat satu atau lebih



apolipoprotein. Pada saat ini dikenal ada sembilan jenis apolipoprotein yaitu apolipoprotein A, B, C, dan E.<sup>26</sup>

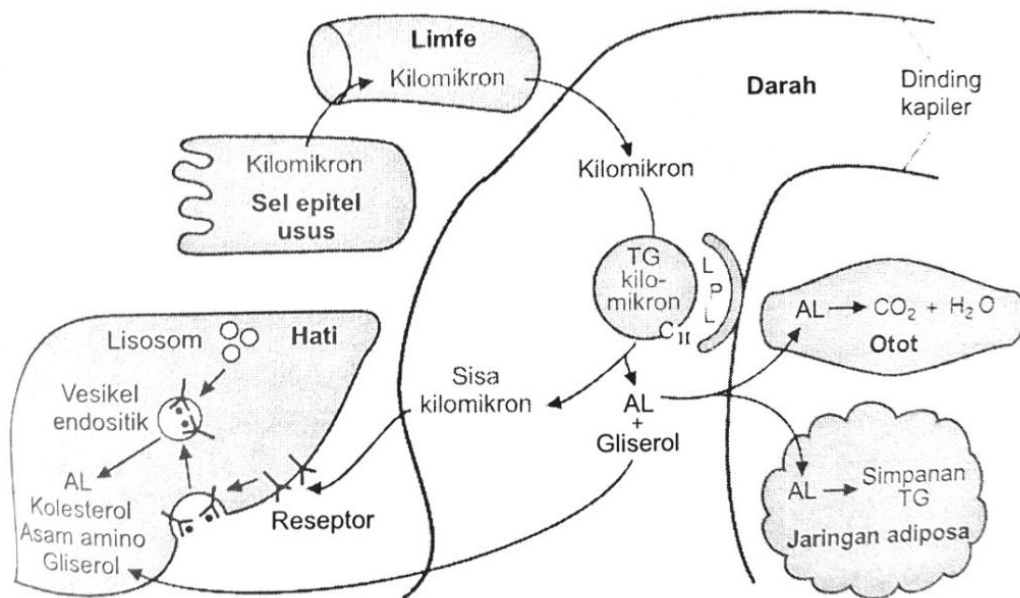
Kolesterol sangat tidak larut dalam air, maka kolesterol akan diangkut dalam darah sebagai komponen lipoprotein darah.<sup>25</sup>

Ada tiga jalur metabolisme lipoprotein, yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme eksogen dan jalur balik kolesterol atau jalur *reverse cholesterol transport*. Jalur metabolisme eksogen dan endogen berhubungan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserida, sedangkan kolesterol HDL berhubungan dengan jalur *reverse cholesterol transport*.<sup>27</sup>

#### 1. Kolesterol Kilomikron

Kolesterol, trigliseril, vitamin yang larut lemak dan ester kolesterol yang berasal dari makanan akan diserap ke dalam sel epitel usus. Kolesterol tersebut masuk ke dalam darah melalui limfe yang dikemas dalam kilomikron. Partikel yang dilepaskan oleh mukosa usus disebut kilomikron yang “*nascent*” atau “lugu”, karena fungsinya masih belum sempurna (*imatur*). Protein utama pada kilomikron adalah apo B-48. Protein transfer trigliserol dibutuhkan untuk perakitan apo B-48 dan lipid menjadi kilomikron. Partikel kilomikron akan masuk ke darah melalui sistem limfatik. Dalam limfe dan darah kilomikron akan memperoleh apo C<sub>II</sub> dan apo E dari HDL sehingga menjadi kilomikron yang matang.<sup>25,26</sup>

Setelah triasilgliserol kilomikron dicerna dalam darah oleh lipoprotein lipase, sisa kilomikron berikatan dengan reseptor sel hepar dan akan masuk ke dalam hepar. Proses pencernaan terjadi di lisosom yaitu protein dan lemak akan diuraikan, asam lemak diputuskan dari ester kolesterol, dan kolesterol beserta produk pencernaan sisa kilomikron yang lain akan membentuk depot simpanan di dalam sel hepar. Banyaknya simpanan kolesterol bebas dalam sel hepar akan menghambat terbentuknya kolesterol dan tertekannya sintesis LDL oleh hepatosit. Akibatnya, jumlahnya di membran sel akan berkurang karena reseptor diserap melalui proses endositosis.<sup>25</sup> Dapat dilihat pada gambar 2.5.

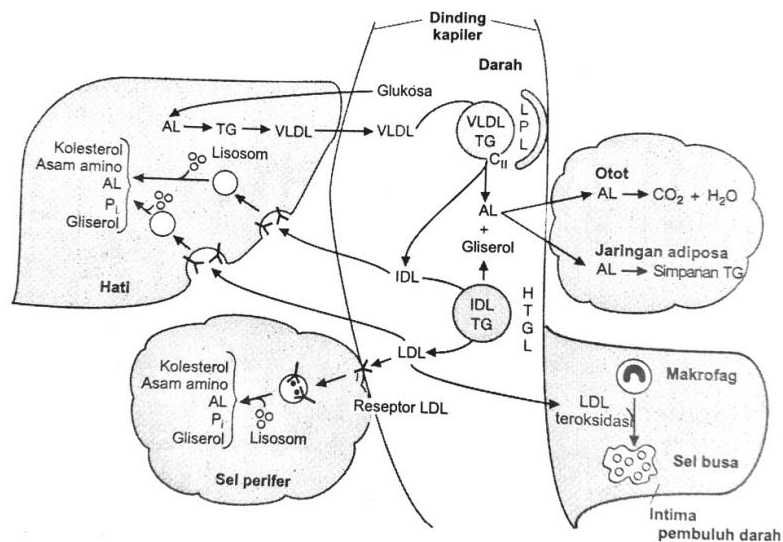


Gambar 2.5 Metabolisme kolesterol kilomikron.<sup>25</sup>

## 2. Kolesterol VLDL

VLDL terbentuk di hepar. VLDL terdiri dari triasilgliserol yang dikemas bersama dengan kolesterol dari depot simpanan kolesterol, fosfolipid dan apo B-100 yang kemudian di sekresikan ke dalam darah. Di dalam darah, HDL memindahkan apo C<sub>II</sub> dan apo E, serta ester kolesterol ke VLDL. Apo C<sub>II</sub> berfungsi untuk aktivasi lipoprotein lipase.<sup>25</sup>

Di dalam darah, VLDL diuraikan oleh LPL melalui trigliserol VLDL untuk menghasilkan IDL (*Intermediete Density Lipoprotein*). IDL dapat kembali ke hepar setelah berikatan dengan reseptor di permukaan sel, yang kemudian diserap melalui proses endositosis dan diuraikan oleh enzim lisosom. Asam lemak, asam amino, dan kolesterol dikembalikan ke depot simpanan dalam sel hepar. IDL juga dapat mengalami penguraian menjadi LDL melalui triasilgliserol IDL yang dibantu oleh HTGL (*Hepatic Triglyceride Lipase*).<sup>25</sup> Dapat dilihat pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Metabolisme kolesterol VLDL dan LDL.<sup>25</sup>

### 3. Kolesterol LDL

VLDL diubah menjadi LDL di dalam plasma. Dibandingkan dengan VLDL, LDL mengandung lebih sedikit triasilgliserol, namun memiliki konsentrasi kolesterol dan ester kolesterol yang tinggi<sup>26</sup>. LDL terdiri dari kolesterol dan ester kolesterol yang merupakan unsur utamanya. LDL di bantu oleh reseptor akan di serap oleh hepar melalui proses endositosis. Proses pencernaan yang terjadi di lisosom, akan mengembalikan kolesterol LDL ke depot penyimpanan kolesterol hepar. Selain di hepar, endositosis dan pencernaan LDL di lisosom juga terjadi di jaringan ekstrahepatik yang juga memiliki reseptor LDL. LDL juga dapat dioksidasi dan diserap oleh perseptor penyapu non spesifik, yaitu makrofag.<sup>25</sup>

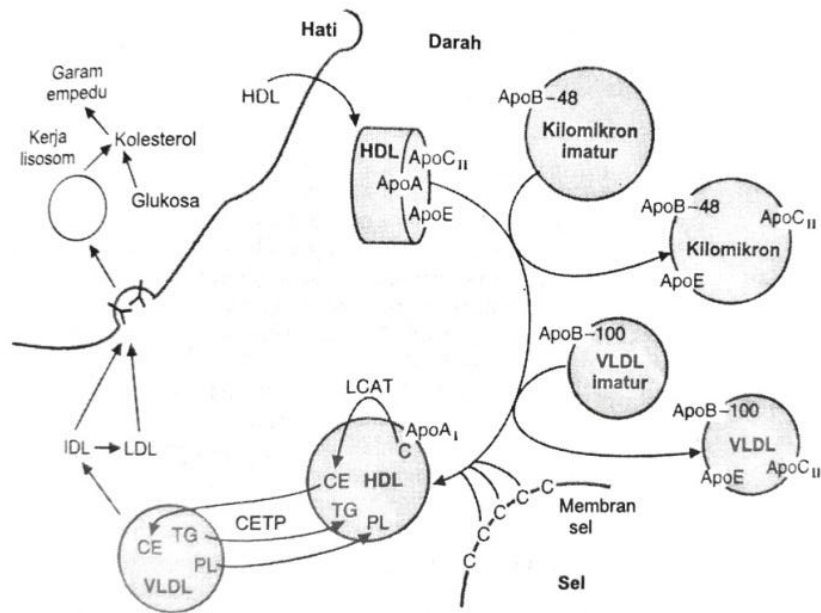
LDL dalam darah dapat meningkat apabila mengkonsumsi makanan yang kaya kolesterol dan banyak lemak jenuh. Jika LDL berlebihan dalam darah, kolesterol LDL akan menumpuk atau mengendap pada dinding intima pembuluh darah arteri dan terjadi aterosklerosis. Oleh karena itu, LDL disebut juga kolesterol jahat. LDL semakin mudah masuk ke dalam intima apabila ukurannya semakin kecil dan kepadatannya semakin tinggi. Kondisi tersebut disebut LDL kecil padat (*small dense LDL*).<sup>3</sup>

#### 4. Kolesterol HDL

HDL disintesis dan diekskresikan di dalam hepar dan usus. HDL mengandung jumlah protein yang lebih banyak dan trigliserol yang lebih rendah dari pada lipoprotein lainnya. Sehingga HDL merupakan partikel yang mempunyai densitas yang lebih tinggi.<sup>25</sup>

Setelah diekskresikan ke dalam darah, partikel HDL berukuran kecil dan berbentuk diskoid. HDL akan berinteraksi dengan kilomikron dan VLDL untuk saling bertukar protein dan lemak sehingga terjadi perubahan. Protein apo C<sub>II</sub> dan apo E akan berpindah dari HDL ke kilomikron dan VLDL yang merupakan lipoprotein yang kaya triasilgliserol. Kolesterol yang ada pada permukaan sel dan protein lain akan diserap oleh HDL untuk merubahnya menjadi ester kolesterol. Perubahan kolesterol menjadi ester kolesterol tersebut dibantu oleh reaksi LCAT (*Lecithin Cholesterol Acyl Transferase*), yang dirangsang oleh apo A<sub>I</sub>, yang merupakan suatu komponen pada partikel HDL imatur. Partikel tersebut akan menjadi besar dan berbentuk sferis karena terisi oleh kolesterol dan triasilgliserol.<sup>25</sup>

Ester kolesterol yang terdapat pada HDL yang berukuran besar tersebut akan di tukarkan dengan triasilgliserol yang terdapat pada VLDL. Proses pertukaran tersebut dibantu oleh protein CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*). VLDL akan berubah menjadi IDL yang lebih kecil dan padat. IDL mengalami penguraian pada sebagian triasilgliserol, terutama oleh trigliserida sel hepar, apo E dipindahkan ke HDL, sehingga terbentuk LDL. IDL dan LDL tersebut akan berikatan dengan reseptornya sehingga masuk ke sel hepar melalui proses endositosis dan isinya di bebaskan melalui kerja enzim lisosom.<sup>25</sup> Dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Metabolisme kolesterol HDL.<sup>25</sup>

Kadar kolesterol dalam darah menurut *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III* dapat dilihat pada tabel 2.1 berikut.

Tabel 2.1. Kadar kolesterol dalam darah.<sup>27</sup>

Kolesterol (mg/dl)	Keterangan
Kolesterol total	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥240	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
≥60	Tinggi
Trigliserida	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥500	Sangat tinggi

#### 2.2.4 Faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol

Kolesterol dipengaruhi oleh diet tinggi lemak jenuh dan diet kolesterol yang berasal dari lemak hewani dan minyak nabati tropis. Asam-asam lemak ini merangsang sintesis kolesterol dan menghambat perubahannya menjadi garam-garam empedu.<sup>28</sup> Selain itu, peningkatan kolesterol juga dapat disebabkan oleh faktor genetik, misalnya pada hiperkolesterolemia familial; faktor usia, semakin tua seseorang semakin turun fungsi organ tubuh sehingga keseimbangan kadar kolesterol darah sulit tercapai; faktor stres dapat mengaktifkan sistem saraf simpatis melepas epinefrin dan norepinefrin sehingga konsentrasi asam lemak bebas dalam darah meningkat.<sup>29</sup>

Hormon juga dapat mempengaruhi kadar kolesterol dalam darah seperti hormon tiroid, menginduksi peningkatan jumlah reseptor LDL pada sel hepar yang akan meningkatkan kecepatan sekresi kolesterol, sehingga konsentrasi kolesterol plasma menurun.<sup>29</sup> Hormon insulin menurunkan konsentrasi kolesterol darah karena insulin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sebagian besar jaringan tubuh, sehingga akan mengurangi pemakaian lemak; hormon estrogen menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL.<sup>30</sup>

### 2.3 Hepar

Organ metabolik terbesar dalam tubuh manusia adalah hepar dengan berat 1500-2000 gram. Sebagian besar hepar terletak di regio hipokondrium kanan dan *epigastrium*, yang di bungkus oleh kapsul fibrosa dan ditutupi oleh lapisan peritonium viseral. Peran Hepar sangat penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, lemak, serta proses detoksifikasi.<sup>31</sup>

#### 2.3.1 Struktur Makroskopis

Hepar terdiri dari empat lobus, yaitu dua lobus besar (kiri dan kanan) dan dua lobus kecil (kuadratus dan kaudatus). Lobus kiri dan lobus kanan yang dibatasi oleh ligamen falsiforme berada pada permukaan anterior hepar. Sementara vena kava inferior yang membatasi lobus kanan dan lobus kaudatus berada pada permukaan posterior hepar. Pada bagian bawah lobus kaudatus terdapat lobus kuadratus yang diapit oleh lobus kiri dan kantung empedu. Bagian inferior hepar terdapat porta hepatis yang memisahkan lobus kuadratus dan lobus kaudatus. Porta hepatis terdiri dari pembuluh darah, duktus, dan saraf yang keluar

masuk hepar. Porta hepatis mengandung arteri hepatica dan vena porta hepatica serta duktus hepatikus kiri dan kanan yang fungsinya menyalurkan empedu ke duodenum.<sup>32</sup>

Hepar menerima suplai darah dari arteri hepatica dan vena porta hepatica. Arteri hepatica membawa darah yang teroksigenasi, sedangkan vena porta hepatica membawa darah yang deoksigenasi, yang mengandung nutrisi, obat, mikroba dan racun yang baru diserap dari saluran pencernaan. Cabang arteri hepatica dan vena porta membawa darah ke sinusoid hepar, dimana oksigen nutrisi dan zat beracun tertentu diambil oleh hepatosit. Zat yang dihasilkan oleh hepatosit dan nutrisi yang dibutuhkan oleh sel-sel disekresikan kembali ke dalam darah.<sup>33</sup>

### 2.3.2 Struktur Mikroskopis

Secara mikroskopis hepar terdiri atas dari unit-unit heksagonal yaitu lobulus hepatikus yang di bagian tengahnya terdapat sebuah vena sentralis, yang dikelilingi secara radial oleh lempeng hepar yaitu hepatosit dan sinusoid ke arah perifer. Disini, jaringan ikat membentuk kanalis porta tempat terdapatnya cabang-cabang arteri hepatica, vena porta hepatis, duktus biliaris, dan pembuluh limfe. Pada manusia dapat ditemukan tiga sampai enam daerah porta setiap lobulus. Darah arteri dan darah vena dari daerah porta perifer mula-mula bercampur di sinusoid hepar. saat mengalir kearah vena sentralis. Dari sini, darah masuk ke sirkulasi umum melalui vena hepatica yang keluar dari hepar dan masuk ke vena kava inferior.<sup>34</sup>

Sinusoid hepar adalah saluran darah yang melebar dan berliku-liku. Dilapisi oleh lapisan tidak utuh sel endotel berenestra, yang juga menunjukkan lamina basalis yang berpori dan tidak utuh. Sinusoid hepar dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh spatium perisinusoideum subendotelial. Akibatnya zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid memiliki akses langsung melalui dinding endotel yang tidak utuh dengan hepatosit. Tidak hanya endotel, sinusoid hepar juga mengandung makrofag yang terletak di sisi luminal sel endotel, yang disebut sel Kupffer.<sup>34</sup>

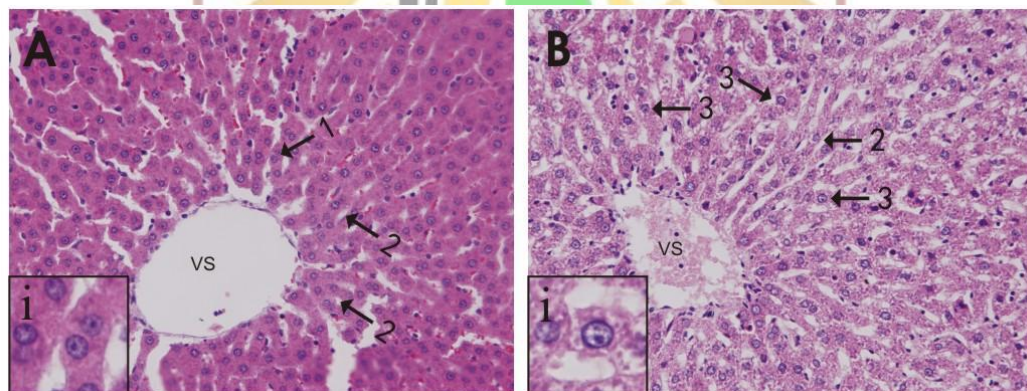
Hepatosit akan mengeluarkan empedu ke dalam kanalikulus biliaris berupa saluran yang halus yang terletak di antara hepatosit. Di daerah porta, kanalikulus

menyatu di tepi lobulus hepar sebagai duktus biliaris yang kemudian mengalir ke dalam duktus hepatikus yang lebih besar yang membawa empedu keluar hepar. Di dalam lobus hepar empedu dan darah tidak akan bercampur karena empedu mengalir di dalam kanalikulus biliaris ke duktus biliaris di daerah porta, sedangkan darah dalam sinusoid mengalir ke vena sentralis.<sup>34</sup>

#### 2.4 Pengaruh jus daun seledri terhadap hepar tikus hiperkolesterol

Hiperkolesterolemia terjadi karena adanya peningkatan kadar kolesterol dalam darah. Beberapa penyebabnya antara lain, makanan yang mengandung kolesterol tinggi dan berlemak yang melebihi kebutuhan sehari-hari.<sup>35</sup>

Pada keadaan hiperkolesterolemia akan terjadi peningkatan LDL serta kadar trigliserida mengalami peningkatan yang diakibatkan terjadinya penumpukan pada lemak dan penurunan aktivitas enzim LPL yang dipicu oleh radikal bebas, akibatnya hidrolisis TG akan terganggu sehingga terjadi peningkatan kadar TG.<sup>36</sup> Aktiviatas enzim LPL yang menurun juga akan menyebabkan perubahan VLDL menjadi IDL terhambat, sehingga VLDL akan mengendap di dalam hepar dan menyebabkan perlemakan pada hepar berupa akumulasi lemak pada sel-sel hepar.



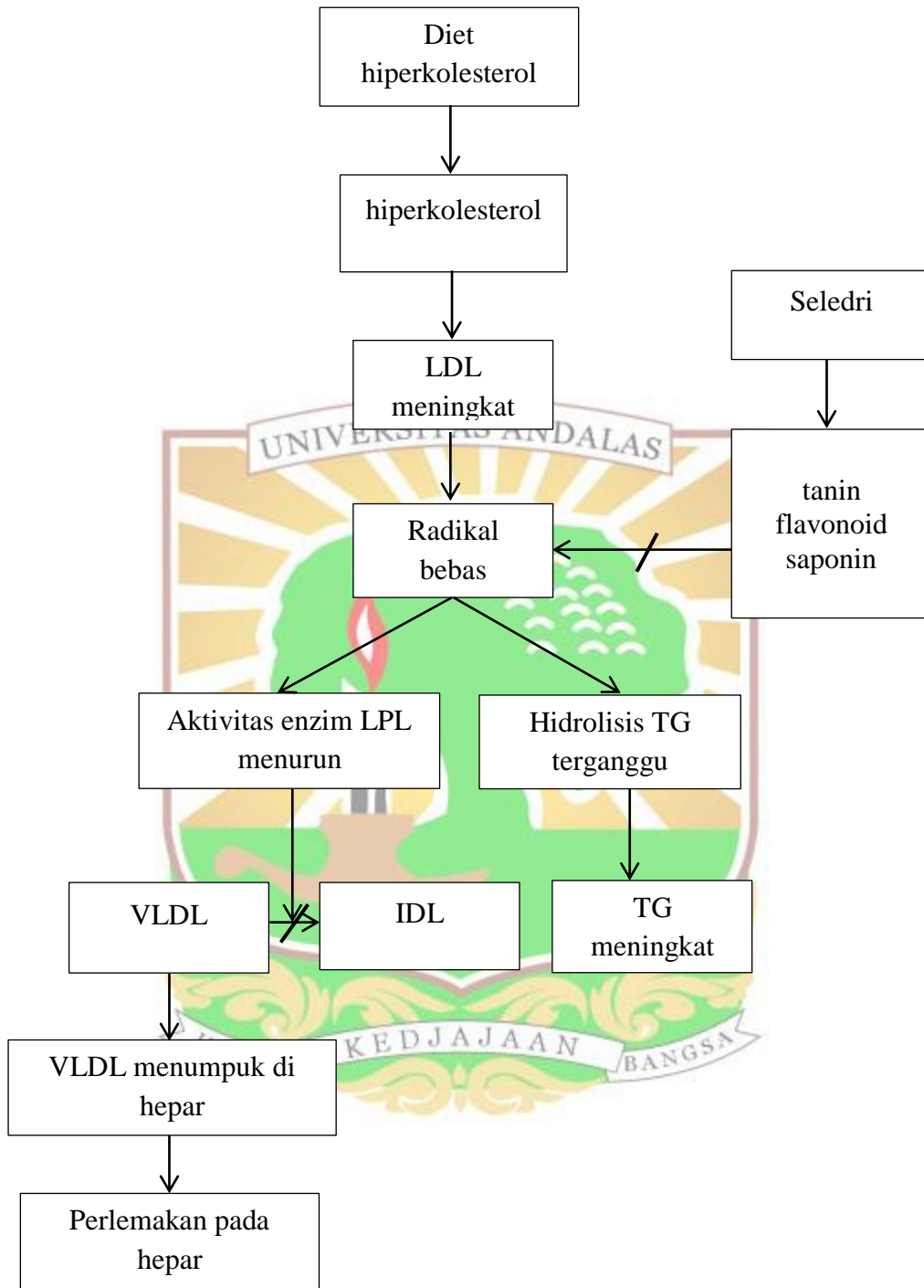
Gambar 2.8. Gambaran histopatologi hepar tikus (perbesaran 400 kali);  
(a) kontrol (sehat); (b) hiperkolesterolemia.

Keterangan gambar : 1 = sel hepar normal, 2 = sinusoid, 3 = sel hepar mengalami perlemakan, VS = vena sentralis, huruf i (insert) menunjukkan perlemakan pada sekitar sel hepar yang diperbesar.<sup>37</sup>

Pemberian jus daun seledri dapat menyebabkan penurunan kadar kolesterol total, TG, LDL, VLDL secara signifikan dan meningkatkan HDL, hal ini disebabkan karena seledri mengandung flavonoid yang berperan sebagai antioksidan berfungsi sebagai pembasmi radikal bebas yang berlebih.<sup>38</sup>



## 2.5 Kerangka Teori



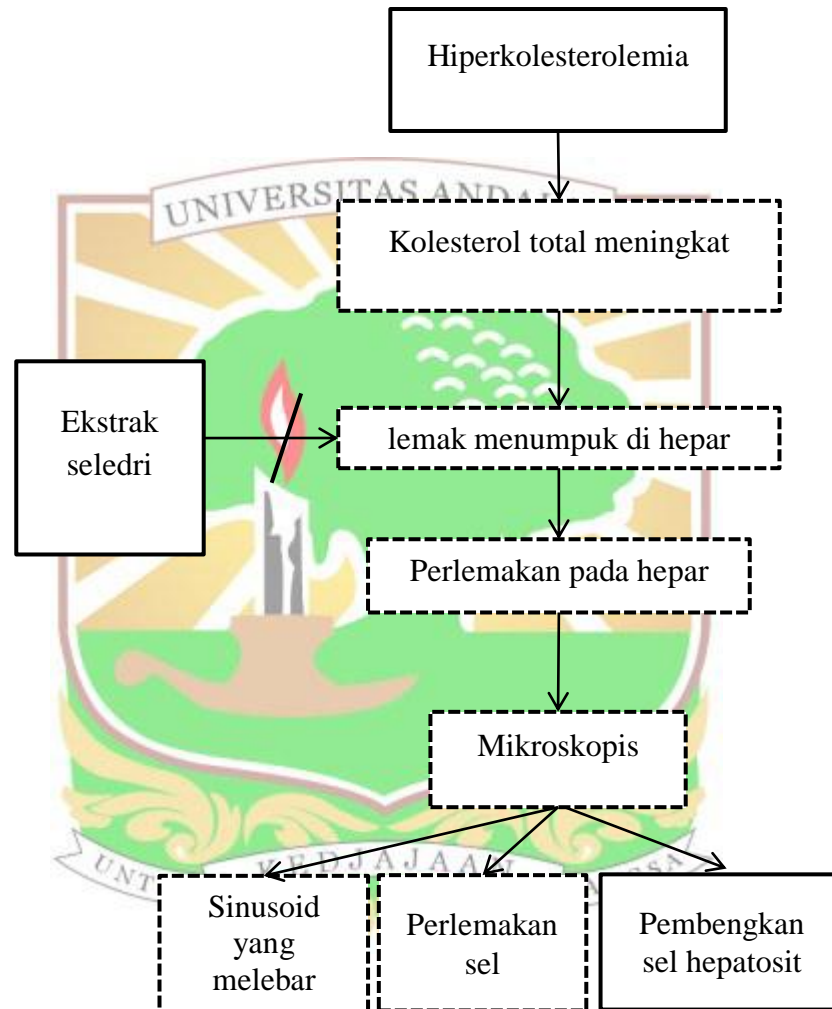
Gambar 2.9 Kerangka Teori

## BAB 3


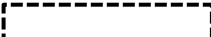
### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1 Kerangka Konseptual

Penelitian dilakukan menggunakan kerangka konseptual seperti dijelaskan dengan Gambar 3.1.



Keterangan :

-  : variabel di teliti
-  : variabel tidak diteliti

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

### 3.2 Hipotesis

Terdapat perbedaan gambaran mikroskopik hepar tikus (*Rattus norvegicus*) sebelum dan setelah diberi jus seledri pada tikus yang diinduksi diet hiperkolesterol.



## BAB 4 METODE PENELITIAN

### 4.1 Jenis Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *eksperimental* dengan *post test control group design* pada tikus (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterol.

### 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Pemeliharaan, perlakuan, dan pengukuran berat badan hewan coba dilakukan di *Animal House* Fakultas kedokteran Universitas Andalas. Pembuatan sediaan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan pengamatan preparat dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Pelaksanaan penelitian dimulai dari bulan September 2017 - September 2018 mulai dari penyusunan proposal hingga menyelesaikan penelitiannya.

### 4.3 Populasi, Sampel, dan Besar Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*) yang memiliki berat badan berkisar  $\pm 200$  gram dan dalam kondisi sehat.

Besar sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) yaitu sebanyak lima ekor tikus untuk setiap kelompok.<sup>40</sup> Maka total sampel yang diperlukan untuk lima kelompok adalah sebanyak 25 ekor tikus. Untuk mencegah terjadi *drop out* di tengah penelitian, maka koreksi besar sampel perlu dilakukan dengan perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%. Maka sampel ditambah dua ekor untuk setiap kelompok. Sehingga total sampel yang dibutuhkan untuk lima kelompok adalah 35 ekor tikus.

### 4.4 Kriteria Hewan Coba dan Teknik Pengambilan Sampel

#### 4.4.1 Kriteria inklusi:

- a. Tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan
- b. Berat badan berkisar  $\pm 200$  gram
- c. Secara makroskopis tidak ada kelainan morfologi
- d. Aktif bergerak

#### 4.4.2 Kriteria eksklusi:

- a. Tikus mati saat penelitian berlangsung
- b. Tikus sakit, yang dicirikan oleh penampakan bulu kusam, rontok / botak, kurang / tidak aktif, keluarnya eksudat tidak normal dari mata, mulut, anus, atau genital

#### 4.4.3 Teknik pengambilan sampel

Sampel diambil secara acak (*simple random sampling*) sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

### 4.5 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

#### 4.5.1 Identifikasi variabel

- a. Variabel Bebas (Independent Variable)  
Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jus seledri dengan tiga dosis berbeda.
- b. Variabel Terikat (Dependent Variable)  
Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran mikroskopis hepar tikus.
- c. Variabel kontrol  
Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah berat badan tikus dan makanan yang diberikan.

#### 4.5.2 Definisi operasional

##### 1. Pemberian diet

Definisi : Pemberian diet kepada tikus dengan menggunakan pakan standar, hiperkolesterol, dan jus seledri

Alat ukur : *Sprit* 3cc

Cara ukur : Menentukan berat dan volume

Hasil ukur : - kontrol negatif diberi diet pakan standar  
- kontrol positif diberi diet pakan standar dan hiperkolesterol 3ml  
- perlakuan 1 diberi diet pakan standar, hiperkolesterol 3ml dan jus seledri 0,72ml/200gBB  
- perlakuan 2 diberi diet pakan standar, hiperkolesterol 3ml dan jus seledri 1,44ml/200gBB

- perlakuan 3 diberi diet pakan, hiperkolesterol dan jus seledri 2,16ml/200gBB

Skala ukur : Ordinal

## 2. Mikroskopis hepar tikus

Definisi : Gambar kerusakan hepar tikus akibat diet tinggi kolesterol yang dapat dilihat dari perubahan sel hepatosit akibat perlemakan, pada penelitian ini yang dinilai adalah jumlah perlemakan sel akibat degenerasi lemak pada preparat hepar yang dinilai pada lima LPB dengan perbesaran 400x. Vakuol lemak ditandai dengan ciri sitoplasma jernih dengan pulasan HE dengan inti terdesak ke pinggir.

Alat ukur : Mikroskop olympus Bx51

Cara : Observasional

Hasil : Jumlah/LPB

Skala : Ratio

## 4.6 Bahan Penelitian

### 4.6.1 Hewan coba dan bahan untuk pemeliharaan hewan coba

1. Tiga puluh lima ekor tikus yang memenuhi kriteria inklusi
2. Pakan standar
3. Sekam
4. Air

### 4.6.2 Bahan pembuatan sediaan uji

1. Seledri
2. Air
3. Kuning telur puyuh
4. Minyak babi

## 4.7 Instrumen penelitian

### 4.7.1 Instrumen untuk pemeliharaan hewan coba

1. Kandang hewan coba
2. Tempat makan dan minum hewan coba
3. Timbangan

#### **4.7.2 Instrumen untuk diet hiperkolesterol**

1. Wadah kecil
2. Timbangan digital
3. Pengaduk
4. Sonde
5. Saringan
6. Blender
7. Kertas saring

#### **4.7.3 Instrumen untuk pengambilan sampel uji**

1. Alat bedah hewan coba
2. Kloroform

#### **4.7.4 Instrumen untuk pembuatan sediaan mikroskopis**

1. Hepar tikus
2. Slide preparat
3. NaCl fisiologis 0.9%
4. Larutan paraformaldehid (PFA).

#### **4.7.5 Instrumen untuk sanitasi dan higinne**

1. Sarung tangan
2. Alkohol
3. Sabun cuci tangan antiseptik
4. Jas Lab
5. Masker

#### **4.7.6 Instrumen pengambilan data**

1. Kamera
2. Mikroskop olympus Bx51
3. Alat tulis berupa buku dan pena

### **4.8 Prosedur penelitian**

#### **4.8.1 Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba**

Penelitian menggunakan sampel sebanyak 35 ekor tikus dengan masa adaptasi pakan standar selama 7 hari. Kemudian dilakukan randomisasi, 7 ekor tikus wistar pertama dikelompokkan sebagai kontrol negatif sedangkan 28

ekor tikus wistar yang lainnya diberi diet hiperkolesterol secara *ad libitum* selama 14 hari. Perlakuan tiap kelompok adalah sebagai berikut:

- K- : Tikus sebagai kontrol negatif, diberikan diet pakan standar secara *ad libitum* selama 14 hari.
- K+ : Tikus sebagai kontrol positif, diberikan diet pakan standar dan diberi diet hiperkolesterol perhari menggunakan sonde selama 14 hari.
- P1 : Tikus diberikan diet pakan standar dan diet hiperkolesterol menggunakan sonde selama 14 hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian jus seledri 0,72mg/200gBB dua kali sehari selama 14 hari selanjutnya.
- P2 : Tikus diberikan diet pakan standar dan diet hiperkolesterol menggunakan sonde selama 14 hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian jus seledri 1,44mg/200gBB dua kali sehari selama 14 hari selanjutnya.
- P3 : Tikus diberikan diet pakan standar dan diet hiperkolesterol menggunakan sonde selama 14 hari, kemudian dilanjutkan dengan pemberian jus seledri 2,16mg/200gBB dua kali sehari selama 14 hari selanjutnya.<sup>13</sup>

Kemudian setelah hari ke-28 dilakukan pengambilan sampel hepar dilakukan dengan cara tikus dieutanasia dengan kloroform dan dilakukan pembedahan. Pengambilan hepar diambil dan kemudian dicuci dengan larutan NaCl fisiologis 0.9% dan direndam larutan PFA.<sup>41</sup>

#### 4.8.2 Pembuatan Jus Seledri

Seledri yang digunakan adalah seledri yang biasa dikonsumsi sebagai bumbu masakan, berwarna hijau, batangnya tidak berambut, bercabang banyak, dan daunnya yang majemuk yang diambil dapat dari daerah Bukittinggi, Sumatera Barat.

Pembuatan jus seledri dilakukan dengan cara 50 gram seledri yang telah di cuci dan di bersihkan kemudian potong kecil-kecil. Potongan tersebut dimasukan ke blender dan di tambahkan air aquades sebanyak 50 ml. Setelah di blender, kemudian cairan yang di hasilkan di saring menggunakan kertas saring kemudian didapatkan jus seledri.<sup>13</sup>



#### 4.8.3 Pembuatan Diet Hiperkolesterol

Diet hiperkolesterol dibuat dari minyak babi sebanyak 2 ml dan kuning telur puyuh rebus yang telah di hancurkan sebanyak 1 gram. Bahan-bahan tersebut dicampurkan dan diaduk hingga rata. Pemberian diet hiperkolesterol pada tikus dengan cara diinduksi menggunakan sonde lambung selama 14 hari.<sup>39</sup>

#### 4.8.4 Pembuatan Preparat Histologi

Tahapan yang dilakukan untuk membuat preparat histologi hepar tikus adalah:

1. Jaringan hepar diambil sekitar 1 mm<sup>3</sup> dan difiksasi dalam formalin 10% sampai terfiksasi dengan sempurna.
2. Sampel hepar dipotong kecil dan disusun ke dalam *tissue cassette*. Pada *tissue cassette* tersebut dilakukan proses dehidrasi.
3. Proses dehidrasi dilakukan dengan alkohol berbagai kadar.
4. Sampel dijernihkan (*clearing*) dengan xylol dan selanjutnya dilakukan embedding menggunakan parafin yang telah dicairkan.
5. Setelah didinginkan, lilin parafin membeku membentuk blok parafin.
6. Blok parafin dipotong dengan ketebalan memotong 5 µm menggunakan mikrotom.
7. Potongan tersebut dimasukkan ke dalam air hangat (*waterbath*) dan setelah itu dipindahkan ke atas kaca objek yang sudah diolesi *ewith* (albumin).<sup>42,43</sup>

#### 4.8.5 Pewarnaan Preparat

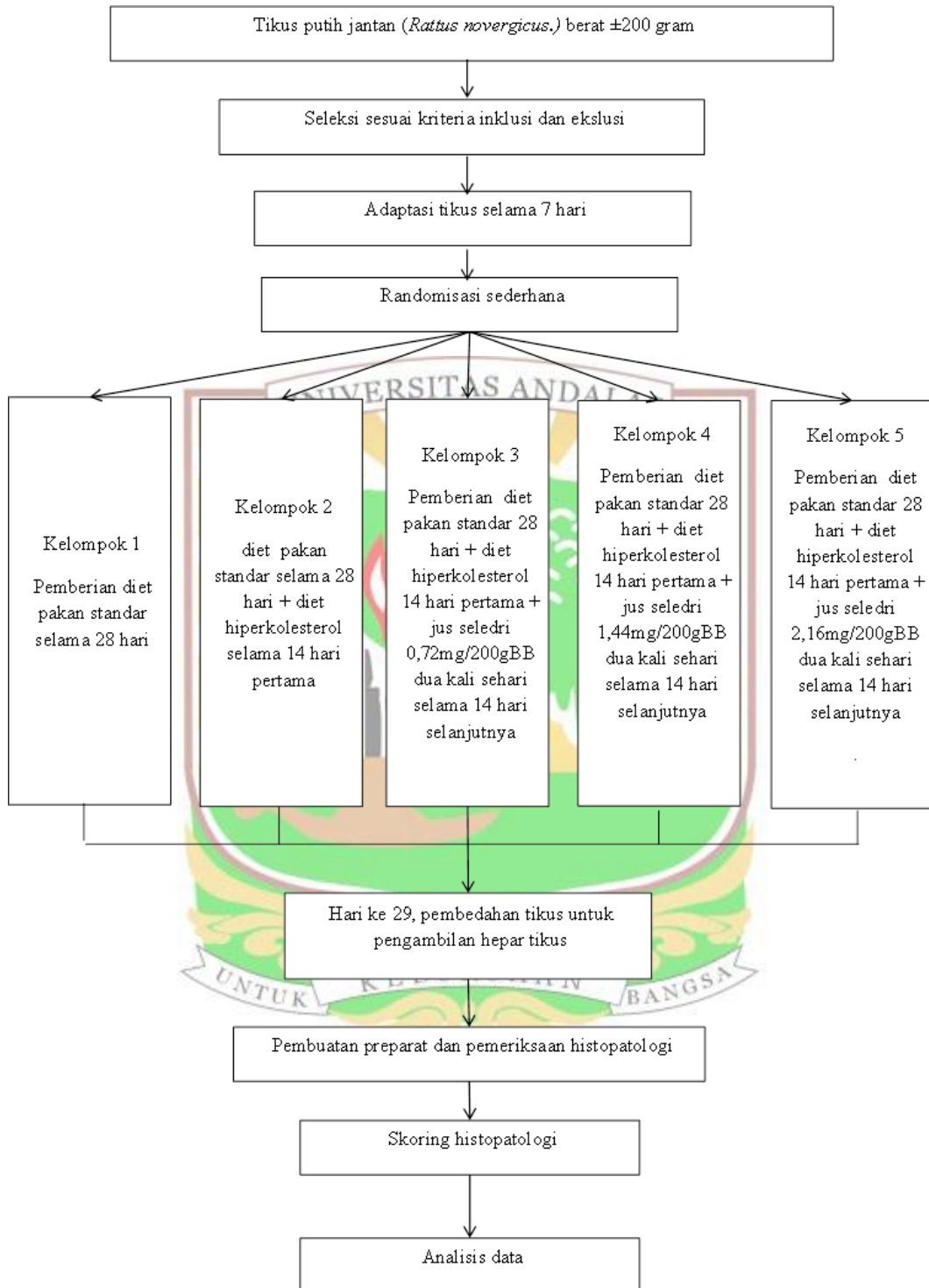
Preparat hepar tikus diwarnai dengan metode Hematoxylin Eosin, berikut langkah-langkah pewarnaan preparat:

1. Preparat dicelupkan ke dalam xylol untuk melarutkan sisa parafin yang terdapat pada jaringan.
2. Preparat dicelupkan ke dalam alkohol berbagai kadar untuk proses rehidrasi. Lalu preparat dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan.
3. Preparat yang sudah kering dimasukkan ke dalam larutan hematoxylin untuk pewarnaan, lalu dicuci dengan air mengalir.
4. Preparat yang sudah terwarnai hematoxylin dicelupkan ke dalam larutan pembiru dan dicuci dengan air mengalir.

5. Setelah itu preparat dicelupkan ke dalam larutan eosin untuk pewarnaan selanjutnya.
6. Preparat yang sudah terwarnai larutan hematoxylin eosin dicuci dengan air mengalir dan dimasukkan kembali ke dalam alkohol untuk dehidrasi. Lalu dicelupkan ke dalam xylol untuk *clearing*.
7. Selanjutnya preparat ditetesi dengan entelan, ditutup dengan *cover glass* dan diberi label.<sup>42,43</sup>



## 4.9 Alur Penelitian



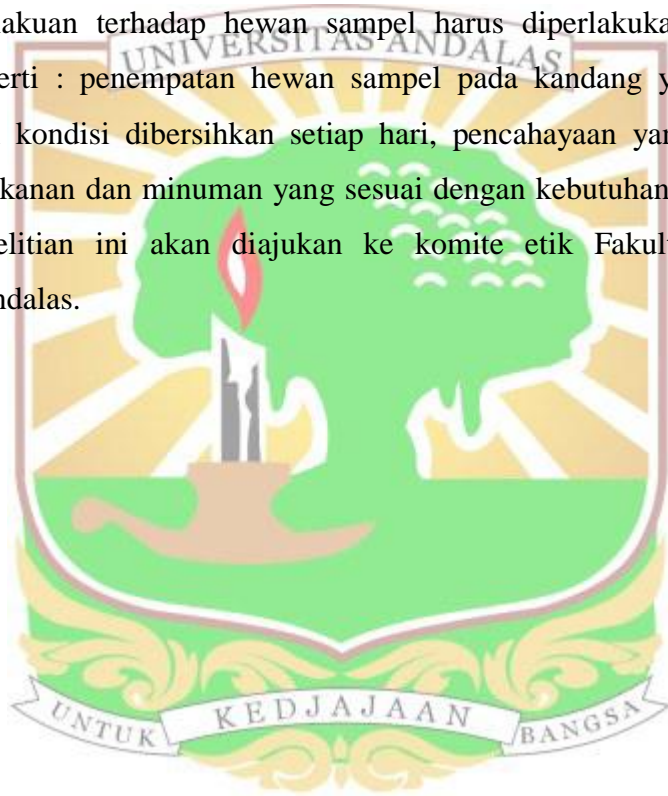
Gambar 10. Alur Penelitian

#### 4.10 Cara Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh adalah jumlah sel yang mengalami degenerasi akibat degenerasi lemak pada hepar. Data tersebut diolah secara komputersasi. Data yang diperoleh dianalisa secara statistik dengan uji *oneway* ANOVA jika data terdistribusi normal. Jika data tidak normal, maka dilakukan dengan uji alternatif *Kruskall Wallis*. Untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna diantara dua kelompok perlakuan dilakukan uji statistic *post-hoc test*.

#### 4.11 Etika Penelitian

Pada penelitian ini sampel penelitian yang digunakan ialah hewan tikus. Sehingga perlakuan terhadap hewan sampel harus diperlakukan sebagaimana layaknya, seperti : penempatan hewan sampel pada kandang yang ukurannya sesuai dengan kondisi dibersihkan setiap hari, pencahayaan yang cukup, serta pemberian makanan dan minuman yang sesuai dengan kebutuhan hewan sampel. Proposal penelitian ini akan diajukan ke komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.



## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus

Penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus (*Rattus novergicus*) galur wistar dengan berat badan sekitar 200 – 250 gram. Tikus-tikus tersebut di bagi ke dalam lima kelompok secara acak, sehingga masing-masing kelompok berisikan tujuh ekor tikus. Kelompok dibagi atas kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif dan tiga kelompok yang diberi perlakuan setiap hari. Setelah 28 hari setelah tikus diberikan perlakuan, tikus kemudian di bedah dan diambil heparnya. Sepuluh tikus yang dipersiapkan sebagai *drop out* tidak di bedah, sehingga total tikus yang di bedah setiap kelompok adalah lima tikus.

Hepar yang telah diambil dari hasil pembedahan akan di simpan dalam larutan PFA dan dibuat preparat histologi dengan pewarnaan HE. Gambaran histopatologi hepar dinilai dengan cara menghitung jumlah sel yang mengalami perlemakan akibat degenerasi lemak per lapangan pandang besar. Setiap preparat dinilai sebanyak lima lapangan pandang.

Hasil pengamatan menemukan adanya perlemakan pada hepar yang terjadi pada kelompok kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3. Perbedaan antar kelompok tersebut dapat dilihat dari jumlah perlemakan sel hepar akibat degenerasi lemak.

Perlemakan sel hepar tikus pada masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel 5.1. Jumlah perlemakan sel hepatosit yang paling banyak terdapat pada kelompok kontrol positif dibandingkan dengan empat kelompok perlakuan lainnya. Pada kelompok kontrol positif yang memiliki jumlah perlemakan sel hepatosit tertinggi terdapat pada sampel 1, sedangkan jumlah perlemakan sel hepatosit terendah di temukan pada kelompok kontrol negatif sampel 2.

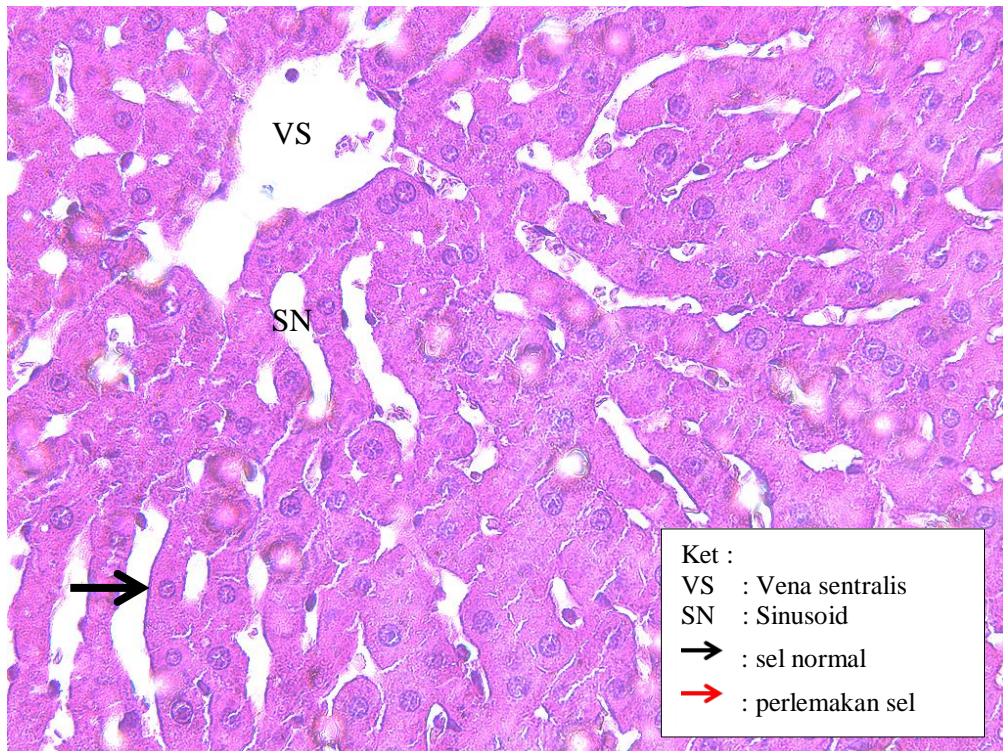
Tabel 5.1. Jumlah perlemakan sel hepar tikus masing-masing kelompok sampel

Kelompok	Nomor Sampel	Skor Perlemakan Sel Hepar					Rata-rata
		LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5	
Kontrol Negatif	1	32	25	21	24	27	25.8
	2	25	21	22	19	23	22
	3	27	28	30	29	34	29.6
	4	34	29	28	37	28	31.2
	5	26	25	25	36	31	28.6
Kontrol Positif	1	77	67	88	88	90	82
	2	61	73	55	71	65	65
	3	67	68	70	74	83	72.4
	4	61	74	91	74	59	71.8
	5	51	45	48	53	57	50.8
Perlakuan 1	1	44	74	58	60	63	59.8
	2	49	53	50	48	30	46
	3	34	38	32	30	37	34.2
	4	41	34	38	32	44	37.8
	5	41	40	39	63	51	46.8
Perlakuan 2	1	31	37	29	21	42	32
	2	50	44	43	48	41	45.2
	3	50	53	52	55	55	53
	4	35	53	42	40	42	42.4
	5	42	47	49	54	84	55.2
Perlakuan 3	1	40	44	29	36	31	36
	2	66	53	47	49	66	56.2
	3	55	47	39	52	54	49.4
	4	45	62	43	63	50	52.6
	5	45	53	48	44	38	45.6

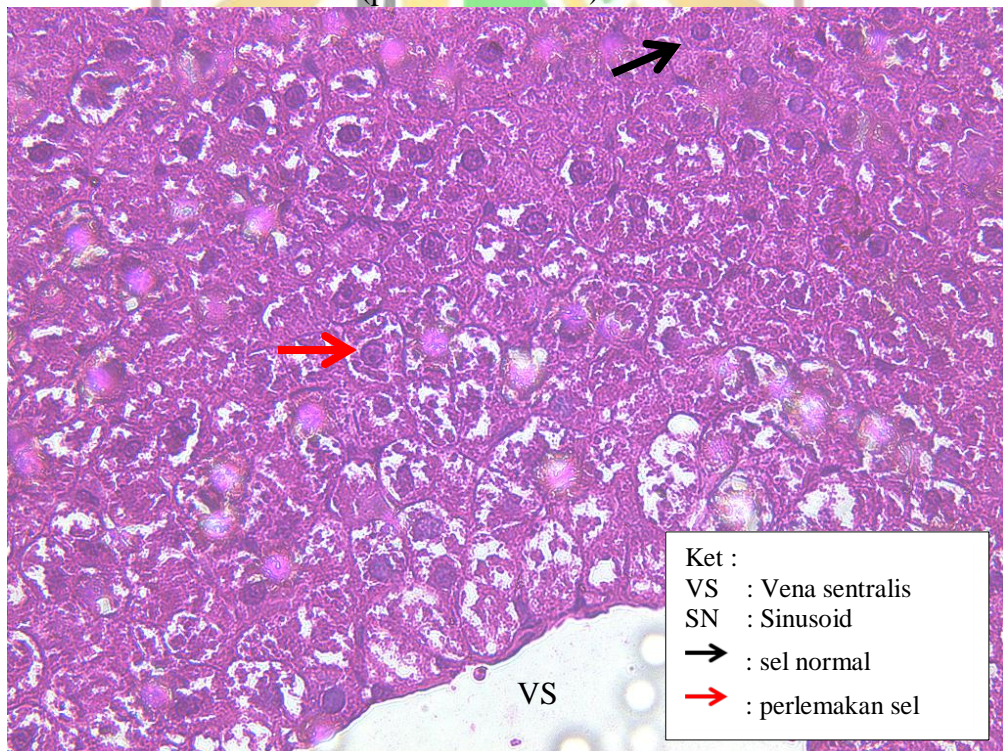
Keterangan : LP = Lapangan Pandang

Jaringan hepar tikus pada kelompok kontrol negatif (gambar 6.1), menunjukkan gambaran histologi normal. Gambaran beberapa sel hepar yang dekat vena sentralis membentuk lempeng yang tersusun radier serta sinusoid masih tampak jelas.<sup>44</sup> Jaringan hepar tikus pada kelompok kontrol positif (gambar 6.2) di sekitar sel hepar dekat vena sentralis mengalami pembengkakan akibat degenerasi lemak dan sinusoid tampak tidak teratur, begitupula pada kelompok perlakuan 1 (gambar 6.3), perlakuan 2 (gambar 6.4) dan perlakuan 3 (gambar 6.5) namun sinusoid sudah mulai kembali

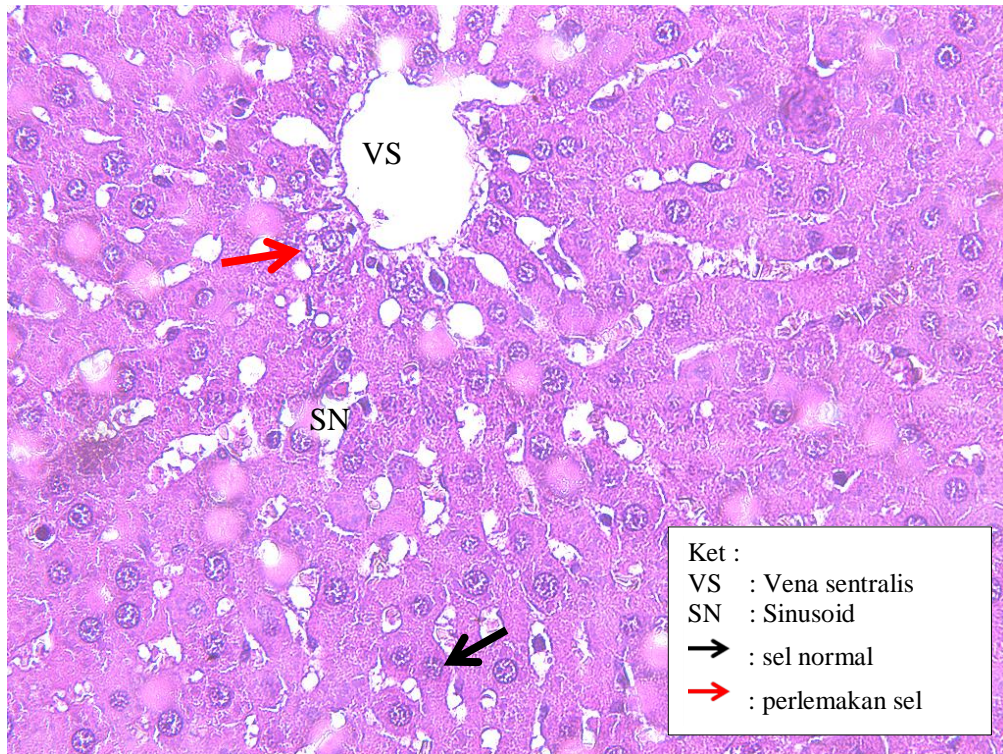
mendekati normal. Perlemakan yang terjadi ditandai dengan adanya vakuola jernih dalam sitoplasma.<sup>45</sup>



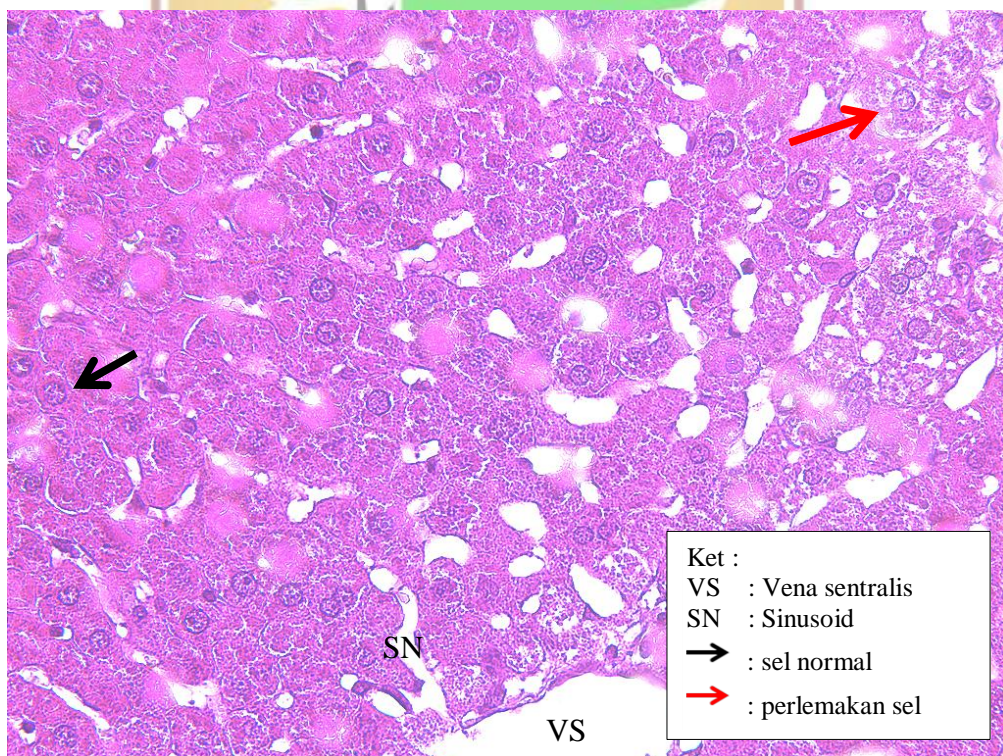
Gambar 5.1. Gambaran mikroskopik hepar tikus kontrol negatif (perbesaran 400X)



Gambar 5.2. Gambaran mikroskopik hepar tikus kontrol positif (perbesaran 400X)

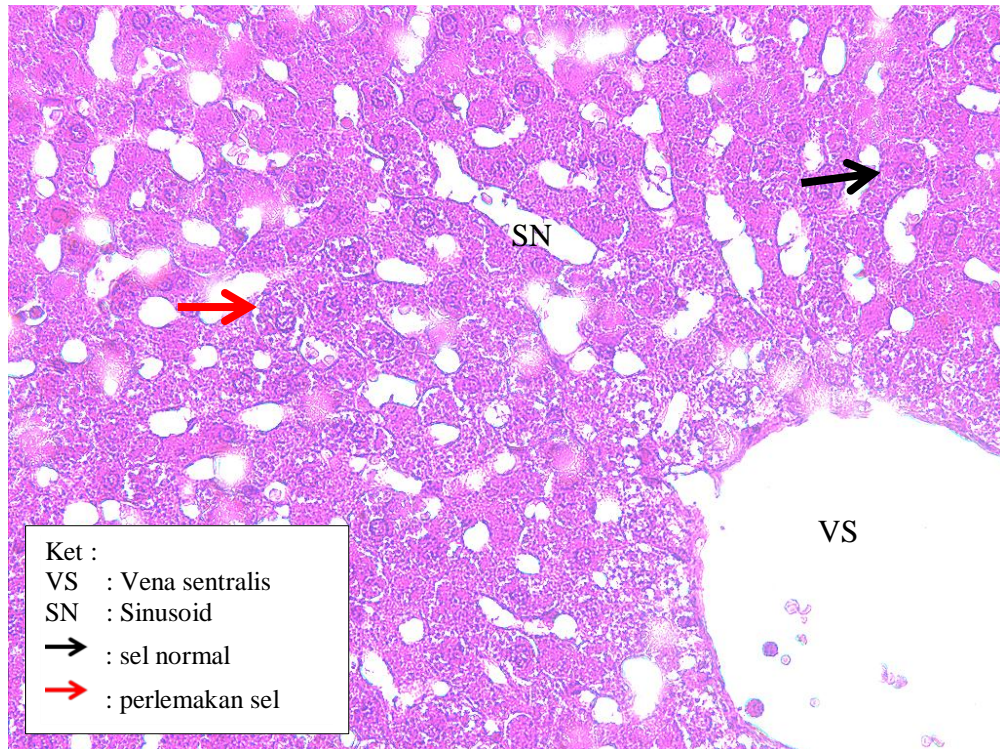


Gambar 5.3. Gambaran mikroskopik hepar tikus perlakuan 1 (perbesaran 400X)



Gambar 5.4. Gambaran mikroskopik hepar tikus perlakuan 2 (perbesaran 400X)





Gambar 5.5. Gambaran mikroskopik hepar tikus perlakuan 3 (perbesaran 400X)

## 5.2 Perbedaan Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus

Data perlemakan sel hepar setiap kelompok sampel yang didapat dilakukan uji normalitas terlebih dahulu dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov Test* untuk mengetahui apakah data tersebut terdistribusi normal atau tidak. Sampel terdistribusi normal apabila nilai kemaknaan  $p > 0,05$ . Setelah dilakukan uji *Kolmogorov-Smirnov Test* didapatkan bahwa data tersebut memiliki kemaknaan  $= 0,200$  yang berarti terdistribusi normal.

Karena distribusi data normal, maka dilakukan uji *one way ANOVA* untuk mengetahui adanya perbedaan rata-rata antara lebih dari dua kelompok sampel. Hasil analisis uji *one way ANOVA* ada perbedaan bermakna terhadap jumlah perlemakan sel hepar antar kelompok sampel dengan nilai  $p = 0,001$ , yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara pemberian jus seledri terhadap gambaran mikroskopis hepar tikus yang diet hiperkolesterol.

Tabel 5.2. Jumlah rata-rata perlemakan sel hepar tikus tiap kelompok

Kelompok	Rata-rata $\pm$ SD	p
Kontrol negatif	27.44 $\pm$ 3.62	
Kontrol positif	68.40 $\pm$ 11.55	
Perlakuan 1	44.92 $\pm$ 9.89	0,001
Perlakuan 2	45.56 $\pm$ 9.25	
Perlakuan 3	47.96 $\pm$ 7.74	

\*uji *One Way ANOVA*

Jumlah perlemakan pada sel hepar yang didapatkan pada kelompok kontrol negatif merupakan kelompok dengan rata-rata yang paling sedikit, yaitu 27,44 dengan standar defiasi 2,62, sedangkan kelompok yang memiliki rata-rata perlemakan sel hepar yang paling banyak terdapat pada kelompok kontrol positif dengan rata-rata 68,4 dengan standar defiasi 11,55. Pada kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3 terdapat penurunan jumlah rata-rata perlemakan pada hepar apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc test* yaitu untuk menilai perbedaan antara 2 kelompok. Hasil uji *Post Hoc test* ditemukan ada perbedaan yang bermakna terhadap jumlah perlemakan sel hepar dengan nilai  $p < 0,05$  yaitu antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 1, kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 2 dan kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 3. Pada kelompok kontrol positif juga menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kelompok perlakuan 1, dengan kelompok perlakuan 2, dan dengan kelompok perlakuan 3. Namun juga ditemukan nilai kemaknaan  $p > 0,05$  yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 2 dengan kelompok perlakuan 3, serta kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 3.

Tabel 5.3. Perbedaan jumlah perlemakan sel hepar tikus antar dua kelompok

Perlakuan	Perlakuan	p	Kemaknaan
Kontrol negatif	Kontrol positif	0.000	Signifikan
	Perlakuan 1	0.005	Signifikan
	Perlakuan 2	0.004	Signifikan
	Perlakuan 3	0.002	Signifikan
Kontrol positif	Kontrol negatif	0.000	Signifikan
	Perlakuan 1	0.000	Signifikan
	Perlakuan 2	0.001	Signifikan
	Perlakuan 3	0.002	Signifikan
Perlakuan 1	Kontrol negatif	0.005	Signifikan
	Kontrol positif	0.000	Signifikan
	Perlakuan 2	0.910	Tidak Signifikan
	Perlakuan 3	0.592	Tidak Signifikan
Perlakuan 2	Kontrol negatif	0.004	Signifikan
	Kontrol positif	0.001	Signifikan
	Perlakuan 1	0.910	Tidak Signifikan
	Perlakuan 3	0.672	Tidak Signifikan
Perlakuan 3	Kontrol negatif	0.002	Signifikan
	Kontrol positif	0.002	Signifikan
	Perlakuan 1	0.592	Tidak Signifikan
	Perlakuan 2	0.672	Tidak Signifikan

\*Uji *Post Hoc test*



## BAB 6

### PEMBAHASAN

Berdasarkan pengamatan histopatologi sel hepar didapatkan bahwa rata-rata perlemakan sel hepar pada kelompok kontrol negatif 27,44 dengan standar deviasi 3,62, sedangkan pada kelompok kontrol positif terlihat lebih banyak kerusakan yaitu 68,40 dengan standar deviasi 11,55. Rata-rata perlemakan sel hepar pada kelompok yang diberi perlakuan jus seledri 0,72ml/200gBB (perlakuan 1) mulai menurun menjadi 44,92 dengan standar deviasi 9,89, sedangkan pada kelompok yang diberi perlakuan jus seledri 1,44ml/200gBB (perlakuan 2) dan 2,16ml/200gBB (perlakuan 3) masing-masingnya adalah 45,56 dengan standar deviasi 9,25 dan 47,96 dengan standar deviasi 7,74.

Perbedaan rata-rata antara kelompok kontrol positif dengan perlakuan menunjukkan bahwa jus seledri dapat mengurangi perlemakan sel hepar pada tikus. Hal ini ditandai dengan gambaran sel hepatosit yang rusak lebih sedikit pada kelompok yang diberi perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif namun penelitian ini belum menjelaskan bagaimana perbaikan yang terjadi terhadap sinusoid hepar.

Perbaikan gambaran histopatologi yang terjadi pada hepar kelompok perlakuan dapat terjadi karena adanya kerja antioksidan dan antihiperkolesterol pada jus seledri yaitu flavonoid, tanin dan saponin. Kerja flavonoid, tanin, dan saponin ini dapat menghambat peroksidasi lipid dengan menangkap radikal bebas sehingga tidak menimbulkan radikal bebas berlebih. Senyawa aktif tersebut juga dapat menurunkan kadar trigliserida dalam darah dengan meningkatkan aktivitas enzim LPL. Apabila aktifitas enzim LPL akan meningkat, maka LPL dapat mengubah VLDL menjadi IDL, sehingga akumulasi VLDL dalam hepar akan berkurang dan dapat mengurangi perlemakan pada sel hepar. Mekanisme meningkatkan aktifitas enzim LPL ini untuk menurunkan jumlah perlemakan pada hepar terjadi melalui jalur endogen. Jus seledri juga dapat meningkatkan ekskresi kolesterol melalui feses sehingga tidak terjadi penumpukan kolesterol di hepar.

5,22,37

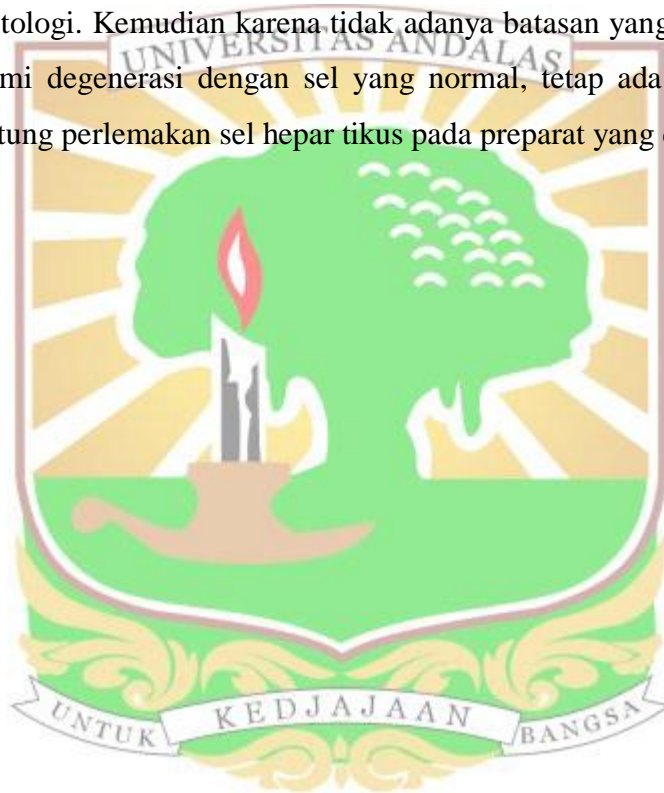
Keadaan keadaaan hiperkolesterol ini tidak hanya perlemakan pada hepar, tetapi juga dapat menyebabkan penyumbatan aliran darah yang di sebabkan adanya plak kolesterol yang menyumbat di pembuluh darah. Hal ini dapat terjadi karena kolesterol yang berlebih di dalam darah tidak dapat diangkut seluruhnya oleh lipoprotein ke hati untuk di metabolisme sebelum diedarkan ke seluruh tubuh, sehingga kolesterol tersebut nantinya akan menumpuk di pembuluh darah dan jika dibiarkan dalam jangka waktu yang lama akan menumpuk dan membentuk suatu plak keadaan ini dinamakan aterosklerosis.<sup>3</sup>

Temuan ini melengkapi penelitian sebelumnya yang menemukan jus seledri dapat mengurangi kadar kolesterol dalam darah oleh Fahrefi (2013). Sementara berdasarkan hasil analisis dengan *Post Hoc test* menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan 1 dengan 2, kelompok perlakuan 1 dengan 3, maupun antara kelompok perlakuan 2 dengan 3. Data keamanan dalam penggunaan seledri menurut Formularium Obat Herbal Asli Indonesia (FOHAI) menunjukan bahwa dosis seledri yang menyebabkan kematian 50% dari populasi hewan uji apabila diberikan peroral pada tikus > 5 g/kg BB. Tidak toksis pada pemberian subkronik dengan dosis per oral 5 g/kg BB pada tikus.<sup>47</sup> Pada kelompok perlakuan 1 yang diberi jus seledri dengan dosis terendah yaitu 0,72ml/200gBB atau setara dengan 40,32ml/70kgBB pada manusia memiliki efek yang sama untuk memperbaiki sel hepar yang mengalami perlemakan dengan menggunakan jus seledri dengan dosis yang lebih tinggi yaitu 1,44ml/200gBB atau 2,16ml/200gBB. Maka dapat disimpulkan bahwa dosis efektif jus seledri untuk mengurangi perlemakan sel hepar adalah 0,072ml/200gBB, hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Singgih (2010).

Pada percobaan ini menunjukan adanya rasio yang bervariasi pada tiap tikus kelompok perlakuan yang melewati prosedur yang sama. Hal ini dapat terjadi karena variasi individu yang dipengaruhi oleh adanya variabel lain yang tidak bisa dikontrol selama adaptasi dan pemberian perlakuan hewan coba di *Animal House*, antara lain variasi dari kepekaan terhadap zat yang diberikan, faktor hormonal, faktor lingkungan seperti stres, dan faktor lainnya. sebagai contoh, pada kelompok perlakuan kontrol negatif yang tidak diberi apa-apa masih

terdapat perlemakan sel. Hal ini mungkin dapat terjadi karena kandungan lemak yang terdapat pada pakan yang diberikan. Selain itu, seledri yang digunakan juga tidak diketahui zat lain yang terdapat di dalamnya seperti adanya pestisida yang digunakan selama penanaman, lama penanaman seledri, dan lain sebagainya.

Penelitian ini tidak dapat menilai bagaimana gambaran sel hepar sebelum di berikan perlakuan (*pre-test*) pada masing-masing hewan coba, sehingga dari hasil penilaian belum tentu semua perlemakan yang terjadi pada sel hepar murni akibat perlakuan yang diberikan, maka dari itu adanya kontrol negatif sebagai pembanding. Pengamatan preparat dilakukan oleh peneliti dan hanya dibimbing oleh dosen histologi. Kemudian karena tidak adanya batasan yang jelas antara sel yang mengalami degenerasi dengan sel yang normal, tetap ada unsur subjektif dalam menghitung perlemakan sel hepar tikus pada preparat yang diamati.



## BAB 7 PENUTUP

### 7.1 Kesimpulan

1. Gambaran mikroskopis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet hiperkolesterol menunjukkan jaringan disekitar sel hepar dekat vena sentralis mengalami pembengkakan akibat degenerasi lemak dan sinusoid tampak tidak teratur.
2. Gambaran mikroskopis hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet hiperkolesterol sesudah pemberian jus seledri jika dibandingkan dengan kontrol positif menunjukkan terjadinya penurunan jumlah perlemakan sel hepar akibat degenerasi lemak dengan dosis efektif jus seledri 0,072ml/200gBB.
3. Terdapat perbedaan yang tidak bermakna antar gambaran histopatologi hepar tikus (*Rattus norvegicus*) perlakuan yang diberi dosis jus seledri 0,72ml/200gBB; 1,44ml/200gBB dan 2,16ml/200gBB

### 7.2 Saran

1. Dapat dilakukan penelitian lanjut terhadap bagaimana perubahan sinusoid hepar pada tikus yang diberikan jus seledri setelah diberikan diet hiperkolesterol.
2. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bagaimana pengaruh pemberian jus seledri terhadap gambaran mikroskopis aorta pada tikus yang diinduksi diet hiperkolesterol.
3. Dapat dilakukan penelitian lanjut mengenai pengaruh pemberian jus seledri terhadap kadar SGOT/SGPT pada tikus yang diinduksi diet hiperkolesterol.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Suwarso E, Anggraeni DN. Efek Infus Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kadar Kolesterol. Prosiding Seminar Nasional Biologi dan Pembelajarannya. Medan: Indonesia. 2014:302-7.
2. Tjandra A, Ridwan A, Kodariah L. Ekstrak Etanol Sseledri (*Apium graveolens*) Sebagai Anti-Atherogenik pada Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Hiperlipidemia. Prosiding Symbion (Symposium on Biology Education). Bandung: Indonesia. 2016:171-88.
3. Botham KM, Mayes PA. Sintesis, Transpor dan Ekskresi Kolesterol. In: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kinnelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Biokimia Harper. 29 ed. Jakarta; EGC; 2014. p. 279-90.
4. Dalimartha S. 36 Resep Tumbuhan Obat Untuk Menurunkan Kholesterol. Jakarta; Penebar Swadaya; 2007.
5. Wulandari DI, Padaga MC, Herawati. Kadar Malondialdehida (MDA) dan Gambaran Histopatologi Organ Hati pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia Setelah Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra* L. Miq). <https://fkh.ub.ac.id/wp-content/uploads/2012/10/0911310007-DebinYuniarW.pdf> - Diakses November 2017.
6. Roslizawaty J, Rusli, Nazaruddin, Syarifuddin, Bangun IS. Peningkatan Aktivitas Enzim Lipoprotein Lipase (LPL) dan Perubahan Histopatologis Hati Tikur (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia yang diberi Ekstrak Sarang Semut (*Myrmecodia* sp.) Jurnal Kedokteran Hewan. (2016):77-81.
7. Mozzaffarian D, Roger VL. Heart Disease and Stroke Statistic. In: PERKENI. Paduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia - 2015. Jakarta: PB. PERKENI; 2015. p. 4-7.
8. Grundy SM, Ji Cleeman, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
9. Sinzinger H, Peskar BA. 2009. In: Rosita I, Andrajati R, Zainuddin. Efek Samping Nyeri Otot Simvastatin dan Atrovastatin Pada Pasien Jantung RSUD Tarakan. Jakarta; Fakultas Farmasi Universitas Indonesia; 2014.



10. Mariam, Paul MK, Vasa C, Azeem M. In: Efek Samping Nyeri Otot Simvastatin dan Atrovastatin Pada Pasien Jantung RSUD Tarakan. Jakarta; Fakultas Farmasi Universitas Indonesia; 2014.
11. Wijayakusuma H. Penyembuhan dengan Tanaman Obat. Jakarta; PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia; 1999.
12. Rukmana R. Bertanam Seledri. Yogyakarta; Penerbit Kanisius; 1995.
13. Setiawan S. Pengaruh Air Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens* L) terhadap Kadar Toral darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Surakarta; Universitas Sebelas Maret; 2010.
14. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, *et al.* Flavonoid Intake and Risk of Chronic. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 76(3): 560–568. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.3.560> - diakses November 2017
15. Engler MB, Engler MM, Chen CY. Flavonoid-Rich Dark Chocolate Improves Endothelial Function and Increases Plasma Epicatechin Concentrations in Healthy Adults. *Journal of The American College of Nutrition*. 2004:197-204.
16. Jawi M, Budiasa K. Ekstrak Air Umbi Ubi Jalar Ungu Menurunkan Total Kolesterol serta Meningkatkan Total Antioksidan Darah Kelinci. *Jurnal Veteriner*. 2011:120-125.
17. Fahrefi M. Pengaruh Fraksi Air Herba Seledri (*Apium graveolens* L.) Terhadap Kadar Kolesterol Total Mencit Putih Jantan Hiperkolesterol. Padang: Universitas Andalas. 2013.
18. Steenis V. *Flora Malesiana Seri I*. Bogor: Indonesia. 1994;4.
19. Dariusandy (2016). Khasiat Daun Seledri. <https://seputarsurabaya.wordpress.com/2016/05/30/186/> - Diakses November 27, 2017.
20. Fazal SS, Singla RK. Reviem On Pharmacognostical and Pharmacological Characterization of *Apium Graveolens* Linn. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Science* 2. 2012:36-42.
21. Dalimartha S. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid II*. Jakarta: PT. Trubus Agriwidya; 2000.

22. Dalimartha S. Resep Tumbuhan Obat Untuk Penderita Osteoporosis. Jakarta: Gramedia Penebar Swadaya; 2002.
23. Sudarsono, Pudjoanto A, Gunawan D, Wahyuono S, Donatus IA, Drajad M, et al. Tumbuhan Obat, Hasil Penelitian, Sifat-sifat dan Penggunaan, Yogyakarta: UGM. 1996.
24. Rahayu T. Kadar Kolesterol Darah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L) Setelah Pemberian Cairan Kombucha Pre-Oral. *Jurnal Penelitian Sains dan Teknologi FKIP UMS*. 2005:85-100.
25. Marks DK, Marks AD, Smith CM. Biokimia Kedokteran Dasar Sebuah Pendekatan Klinis . Jakarta: EGC; 2000. p. 513-32.
26. Botham KM., Mayes PA. Pengangkutan dan Penyimpanan Lipid. In: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kinnelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Biokimia Harper. 27 ed. Jakarta: EGC; 2014. p. 264-78.
27. Adam JM. Dislipidemia. In : Setiati S, Alwi I, Sudoyono AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Jakarta: Interna Publishing; 2014.p. 2549-58.
28. Sherwood L. Fisiologi Manusia: dari Sel ke Sistem. 6 ed. Jakarta: EGC; 2011. p. 59-90.
29. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 12 ed. Jakarta: EGC; 2011. p. 887-96.
30. Ganong W. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 14 ed. Jakarta: EGC; 1992.
31. Faller A, Schuenke M. The Human Body. New York: George Thimt Verlag. 2004.
32. Paulsen F, Waschke J. Atlas Anatomi Manusia Sobotta. 23 ed. Jakarta: EGC; 2013.
33. Eroschenko VP. Atlas Histologi diFiore. 11 ed. Jakarta: EGC; 2011. p. 325-40.
34. Andri WL. Produksi Mencit Putih (*Mus Musculus*) dengan Substitusi Bawang Putih (*Allium Sativum*) dalam Ransum. 2007.
35. Lichteinstein AH. Diet and lifestyle recommendation revision 2006. In : Arauna Y, Aulanni'am, Oktavanie DA. Studi Kadar Trigliserida dan Gambaran Histopatologi Hepar Hewan Model Tikus (*Rattus Novergicus*)

- Hiperkolesterolemia yang Diterapi dengan Ekstrak Air Benalu Mangga (Dendrophthoe Petandra). <https://fkh.ub.ac.id/wp-content/uploads/2012/10/0911310028-Yosia-Arauna.pdf> - Diunduh November, 2017.
36. Wresdivati T, Astawan M, Lusya YH. Profil Imunohistokimia Super Oksida Dismutase pada Jaringan Hati Tikus Hiperkolesterolemia. In : Arauna Y, Aulanni'am, Oktavianie DA. Studi kadar trigliserida dan gambaran histopatologi hepar hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) hiperkolesterolemia yang diterapi dengan ekstrak air benalu mangga (Dendrophthoe petandra). <https://fkh.ub.ac.id/wp-content/uploads/2012/10/0911310028-Yosia-Arauna.pdf> – Diunduh, November, 2017.
37. Arauna Y, Aulanni'am, Oktavianie DA. Studi Kadar Trigliserida dan Gambaran Histopatologi Hepar Hewan Model Tikus (*Rattus Norvegicus*) Hiperkolesterolemia yang Diterapi dengan Ekstrak Air Benalu Mangga (Dendrophthoe Petandra). <https://fkh.ub.ac.id/wp-content/uploads/2012/10/0911310028-Yosia-Arauna.pdf> – Diunduh November, 2017.
38. Teguh H. In : Tjandra A, Ridwan A, Kodariah L. Ekstrak Etanol Seledri (*Apium graveolens*) Sebagai Anti-Atherogenik pada Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Hiperlipidemia. Prosiding Symbion (Symposium on Biology Education). Bandung: Indonesia. 2016:171-88.
39. Gani N. Profil Lipida Plasma Tikus Wistar yang Hiperkolesterolemia pada Pemberian Gedi Merah (*Abelmoschus manihot L.*). Jurusan Kimia FMIPA Unsrat. 2013; 2(1): 44-49. <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/jmou> - diakses Februari 2018
40. World Health Organization. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation Of Traditional Medicine. 2000: 28-31
41. Sirois M. Laboratory Animal Medicine. Unites State Of America: Moshby Inc. 2005; 87-115.

42. Mulyono A, Ristiyanto, Soesanti HN. Karakteristik Histopatologi Hepar Tikus Got Rattus Novergicus Infektif Leptospira Sp. Jurnal Vektora. 2009:84-92.
43. Munitha M. Terknik Pembuatan Preparat Histopatologi dari Jaringan Hewan dengan Pewarnaan Hematosiklin dan Eosin. Temu Teknis Fungsional Non Peneliti. 2001: 156-63.
44. Hassan NS, Ahmed HF, Elshaer MA. The Modulatory Effect of Some Antioxidants on Hepatocytes of Adriamycin Treated Rats : Light and Electron Microscopic Study. The Egypt J Histol. 2004; 27(20): 317-38).
45. Sudiono JB, Kurniadhi, Hendrawan A, Djinantoro B. *Ilmu Patologi*. Penerbit Jakarta: EGC; 2003 dalam Arauna Y, Aulanni'am, Oktavianie DA. Studi Kadar Trigliserida dan Gambaran Histopatologi Hepar Hewan Model Tikus (Rattus Novergicus) Huperkolesterolemia yang Diterapi dengan Ekstrak Air Benalu Mangga (Dendrophthoe Petandra). <https://fkh.ub.ac.id/wp-content/uploads/2012/10/0911310028-Yosia-Arauna.pdf> – Diunduh November, 2017.
46. Xenoulis P. G. and J. M. Steiner. *Lipid Metabolism and Hyperlipidemia In Dogs*. Gastrointestinal Laboratory, Department of Small Animal Clinical Sciences. College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences. 2008 in Arauna Y, Aulanni'am, Oktavianie DA. Studi Kadar Trigliserida dan Gambaran Histopatologi Hepar Hewan Model Tikus (Rattus Novergicus) Huperkolesterolemia yang Diterapi dengan Ekstrak Air Benalu Mangga (Dendrophthoe Petandra). <https://fkh.ub.ac.id/wp-content/uploads/2012/10/0911310028-Yosia-Arauna.pdf> – Diunduh November, 2017.
47. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 6 Tahun 2016 Tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia. Indonesia:2016.

**Lampiran 1.**

**Uji normalitas**

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Lapangan Pandang
N		25
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	46.856
	Std. Deviation	15.5446
Most Extreme Differences	Absolute	.080
	Positive	.080
	Negative	-.066
Test Statistic		.080
Asymp. Sig. (2-tailed)		.200 <sup>c,d</sup>
a. Test distribution is Normal.		
b. Calculated from data.		
c. Lilliefors Significance Correction.		
d. This is a lower bound of the true significance.		

**Descriptives**

Lapangan Pandang								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					KONTROL NEGATIF	5		
KONTROL POSITIF	5	68.400	11.5525	5.1664	54.056	82.744	50.8	82.0
PERLAKUAN 1	5	44.920	9.8961	4.4257	32.632	57.208	34.2	59.8
PERLAKUAN 2	5	45.560	9.2503	4.1369	34.074	57.046	32.0	55.2
PERLAKUAN 3	5	47.960	7.7478	3.4649	38.340	57.580	36.0	56.2
Total	25	46.856	15.5446	3.1089	40.439	53.273	22.0	82.0

## Lampiran 2.

### Uji one way ANOVA

#### ANOVA

Lapangan Pandang					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4238.858	4	1059.714	13.583	.000
Within Groups	1560.384	20	78.019		
Total	5799.242	24			

#### Post Hoc Tests

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: Lapangan Pandang						
(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
KONTROL NEGATIF	KONTROL POSITIF	-40.9600*	5.5864	.000	-52.613	-29.307
	PERLAKUAN 1	-17.4800*	5.5864	.005	-29.133	-5.827
	PERLAKUAN 2	-18.1200*	5.5864	.004	-29.773	-6.467
	PERLAKUAN 3	-20.5200*	5.5864	.002	-32.173	-8.867
KONTROL POSITIF	KONTROL NEGATIF	40.9600*	5.5864	.000	29.307	52.613
	PERLAKUAN 1	23.4800*	5.5864	.000	11.827	35.133
	PERLAKUAN 2	22.8400*	5.5864	.001	11.187	34.493
	PERLAKUAN 3	20.4400*	5.5864	.002	8.787	32.093
LSD PERLAKUAN 1	KONTROL NEGATIF	17.4800*	5.5864	.005	5.827	29.133
	KONTROL POSITIF	-23.4800*	5.5864	.000	-35.133	-11.827
	PERLAKUAN 2	-.6400	5.5864	.910	-12.293	11.013
PERLAKUAN 2	PERLAKUAN 3	-3.0400	5.5864	.592	-14.693	8.613
	KONTROL NEGATIF	18.1200*	5.5864	.004	6.467	29.773
	KONTROL POSITIF	-22.8400*	5.5864	.001	-34.493	-11.187
PERLAKUAN 3	PERLAKUAN 1	.6400	5.5864	.910	-11.013	12.293
	PERLAKUAN 2	-2.4000	5.5864	.672	-14.053	9.253
	KONTROL NEGATIF	20.5200*	5.5864	.002	8.867	32.173
PERLAKUAN 3	KONTROL POSITIF	-20.4400*	5.5864	.002	-32.093	-8.787
	PERLAKUAN 1	3.0400	5.5864	.592	-8.613	14.693
	PERLAKUAN 2	2.4000	5.5864	.672	-9.253	14.053

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

### Lampiran 3.

**KOMITE ETIKA PENELITIAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS**  
Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127  
Telepon: 0751 31746 Fax : 0751 32838 No. Reg : 036/KNEP/2008  
e-mail: [fk2unand@pdg.vision.net.id](mailto:fk2unand@pdg.vision.net.id)

---

No: 205/KEP/FK/2018

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**ETHICAL CLEARANCE**

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:  
*The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:*

**Pengaruh Ekstrak Mikroskopis Hepar Mencit (*Mus musculus L.*) yang diinduksi Diet Hiperkolesterol**

Nama Peneliti Utama : Andina Dwinanda  
*Name of the Investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
*Name of Institution*

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas.  
*and recommended the above research protocol.*

Padang, 09 April 2018

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
*Dean of Faculty of Medicine Andalas University*

Ketua  
*Chairperson*

  
**Dr. dr. Wirisma Arif Harahap, SpB(K)-Onk**  
NIP. 1966 1021 199412 1 001

  
**Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)**  
NIP. 1953 1109 1982 112 001

Lampiran 4.

Jadwal Kegiatan

NO	KEGIATAN	BULAN												
		9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Pengesahan Judul	■												
2	Pembuatan Proposal	■	■	■	■	■	■							
3	Ujian Proposal						■							
4	Revisi Proposal & Melakukan Penelitian						■	■	■	■	■	■	■	■
5	Ujian Skripsi													■
6	Revisi Skripsi & Memperbanyak Skripsi													■





## Lampiran 5.

### Rancangan Rincian Biaya

No	Uraian	Jumlah	Harga Satuan	Total
1.	Penjilitan proposal dan skripsi	12 Jilid	Rp10.000	Rp120.000
2.	Ujian proposal dan skripsi			Rp250.000
3.	Penggandaan proposal dan skripsi			Rp250.000
Biaya Penelitian				
4.	Tikus	35 ekor	Rp15.000	Rp2.150.000
5.	Seledri	10 kg	Rp20.000	Rp200.000
6.	Pakan standar	42 kg		Rp672.000
7.	Kargo tikus			Rp575.000
8.	Administrasi <i>animal house</i>			Rp250.000
9.	Jarum suntik atau spuit	5buah	Rp5.000	Rp30.000
10.	Cloroform	250ml	Rp1.000	Rp250.000
11.	handscoen	2 kotak	Rp50.000	Rp100.000
12.	tissue	1bungkus	Rp21.000	Rp21.000
13.	alkohol	1 botol	Rp15.000	Rp15.000
14.	Telur puyuh	1 pack (isi 100pcs)	Rp35.000	Rp35.000
15.	Pembuatan Preparat	35 preparat	Rp70.000	Rp2.450.000
16.	Kertas saring	10 lembar	Rp3.000	Rp30.000
17.	Formalin	4 botol	Rp150.000	Rp600.000
18.	Botol organ	32 buah	Rp1.000	Rp32.000
19.	Minor set	1 buah		Rp74.000
TOTAL BIAYA				Rp8.104.000