

**KAJIAN LITERATUR : POTENSI SELEDRI SEBAGAI TERAPI HERBAL
PADA HIPERTENSI**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Gizi**



**Oleh:
Rimba Bunga Pertiwi
175070301111003**

**PROGRAM STUDI ILMU GIZI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2020**



HALAMAN PERSETUJUAN

TUGAS AKHIR

**KAJIAN LITERATUR : POTENSI SELEDRI SEBAGAI TERAPI HERBAL
PADA HIPERTENSI**

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Gizi

Oleh:

Rimba Bunga Pertiwi

NIM 175070301111003

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing-I

Yosfi Rahmi, S.Gz., MSc

NIP/NIK. 197912032006042002

Pembimbing-II

Adelya Desi Kurniawati, STP., MP., MSc

NIP/NIK. 2016078712272001



HALAMAN PEGESAHAN

TUGAS AKHIR

KAJIAN LITERATUR : POTENSI SELEDRI SEBAGAI TERAPI HERBAL PADA
HIPERTENSI

Oleh:

Rimba Bunga Pertiwi
NIM 175070301111003

Telah diuji pada

Hari : Senin

Tanggal : 14 Juni 2021

Dan telah dinyatakan lulus oleh :

Penguji-I



Dr. Fajar Ari Nugroho, S.Gz, M.Kes
NIP/NIK. 2009017908201001

Pembimbing-I



Yosfi Rahmi, S.Gz., MSc
NIP/NIK. 197912032006042002

Pembimbing-II



Adelya Desi Kurniawati, STP., MP., MSc
NIP/NIK. 2016078712272001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Ilmu Gizi



Dr. Nurul Muslihah, SP, M.Kes
NIP/NIK. 197401262008012002

KATA PENGANTAR

Segala puji penulis panjatkan untuk Allah SWT yang selalu memberi petunjuk dan hidayah-Nya dan junjungan besar kita Nabi Muhammad SAW sehingga akhirnya penulis mampu menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul "Kajian Literatur : Potensi Seledri Sebagai Terapi Herbal Pada Hipertensi"

Pembuatan Tugas Akhir ini adalah salah satu pengalaman berharga dalam perjalanan pendidikan, karena Tugas Akhir ini adalah salah satu bekal bagi penulis agar bisa terus menerus memperbaiki diri. Seiring dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis hendak menyampaikan banyak terima kasih kepada:

1. Yosfi Rahmi, S.Gz., MSc, sebagai pembimbing pertama yang selalu memberikan saran dan bimbingan serta tak pernah henti memberikan semangat sehingga penulis mampu menyelesaikan tugas akhir ini.
2. Adelya Desi Kurniawati, STP., MP., MSc, sebagai pembimbing kedua yang selalu memberikan saran dan bimbingan serta tak pernah henti memberikan semangat sehingga penulis mampu menyelesaikan tugas akhir ini.
3. Dr. Fajar Ari Nugroho, S.Gz, M.Kes, sebagai dosen penguji Tugas Akhir yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir ini.
4. Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si.Med, Sp.A(K), sebagai dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

5. Dr. Nurul Muslihah, SP, M. Kes, sebagai Ketua Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan kesempatan bagi penulis sehingga dapat menempuh pendidikan di Jurusan Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
 6. Orang tua dan keluarga penulis yang senantiasa memberi dukungan, semangat dan motivasi sehingga penulis memiliki alasan untuk tetap melanjutkan penulisan tugas akhir ini.
 7. Partner saya dalam segala hal, sahabat-sahabat saya yang tergabung dalam Baby Stark dan BulluBullu serta teman sepenelitian saya yang terus menyemangati, mendukung dan senantiasa menguatkan penulis untuk menyelesaikan tugas akhir ini.
 8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu dan telah membantu penulis dalam penulisan tugas akhir ini.
- Sesungguhnya Tugas Akhir ini masih sangat jauh dari kata dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Dengan penulisan kajian literatur ini, penulis berharap semoga dapat bermanfaat bagi seluruh pembaca.

Malang, Juni 2020

Penulis

ABSTRAK

Pertiwi, Rimba Bunga. 2021. **Kajian Literatur : Potensi Seledri Sebagai Terapi Herbal pada Hipertensi**. Tugas Akhir, Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Yosfi Rahmi, S.Gz., MSc (2) Adelya Desi Kurniawati, STP., MP., MSc

Berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2018, tekanan darah tinggi merupakan masalah kesehatan utama di Indonesia dengan prevalensi 34,1% berdasarkan pengukuran pada umur ≥ 18 tahun. Penanganan hipertensi dengan mengonsumsi obat-obatan anti hipertensi sintetik dalam waktu yang cukup lama dapat menimbulkan efek samping seperti terjadinya kerusakan di organ tertentu. Terapi dengan menggunakan bahan alami atau herbal memiliki beberapa keuntungan yaitu efek samping rendah dan lebih terjangkau karena menggunakan bahan alami. Seledri (*Apium graveolens*) adalah tanaman herbal yang sering digunakan masyarakat untuk menangani hipertensi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji potensi tanaman seledri (*Apium graveolens*) sebagai terapi herbal pada hipertensi. Penelitian ini merupakan narrative literature review. Pencarian data literatur dilakukan menggunakan 5 database antara lain Springer, PubMed, ScienceDirect, ProQuest dan EBSCO. Bagian seledri yang dapat digunakan sebagai antihipertensi yaitu bagian daun dan bijinya. Untuk mendapatkan manfaat antihipertensi seledri dapat dikonsumsi dalam bentuk ekstrak seduh, ekstrak dalam kapsul maupun dalam bentuk sayur secara utuh. Seledri memiliki potensi sebagai antihipertensi karena efek vasodilatasi, diuretik, penghambat ACE (angiotensin converting enzyme), antagonisme saluran kalsium, mengurangi ketebalan dinding pembuluh darah, serta kandungan gizi seledri yang tinggi nitrat, rendah natrium, tinggi kalium dan magnesium sehingga dapat menyebabkan tekanan darah menurun.

Kata Kunci : Hipertensi, Seledri, *Apium graveolens*

ABSTRAK

Pertiwi, Rimba Bunga. 2021. ***Literature Review: The Potential Of Celery As Hypertension Herbal Therapy.*** Final Project, Nutrition Science Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Yosfi Rahmi, S.Gz., MSc (2) Adelya Desi Kurniawati, STP., MP., MSc

According to the Basic Health Research in 2018, high blood pressure has become a main health issue in Indonesia with 34.1% prevalence based on ≥ 18 years old measurement. A synthetic antihypertensive medicine if used for a long time could cause side effects such as damaging certain organs. Herbal therapy with natural ingredients have several advantages like low side effects and more affordable. People often treat hypertension with herbal plants especially celery. The aim of this study was to analyze the potential of celery (*Apium graveolens*) as the herbal therapy for hypertension. This study was a narrative literature review. The literature data were collected by using five databases, namely, Springer, PubMed, ScienceDirect, ProQuest, and EBSCO. The part of celery that can be used as an antihypertensive are the leaves and seeds. The celery can be consumed in the form of brewed extract, capsules extract or the raw celery to gain the benefit of antihypertensive. Celery has potential as antihypertensive due to its vasodilation effects, diuretics, inhibiting the ACE (angiotensin converting enzyme), calcium channel antagonist, reduce the thickness of the blood vessel walls, and celery content high nitrates, low sodium, high potassium and magnesium, therefore, it can reduce the blood pressure

Keywords: Hypertension, Celery, *Apium graveolens*

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN PERSETUJUAN i

KATA PENGANTAR ii

ABSTRAK v

DAFTAR ISI vii

DAFTAR TABEL ix

DAFTAR GAMBAR x

BAB I 1

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan Penelitian 3

1.3.1 Tujuan Umum 3

1.3.2 Tujuan Khusus 3

1.4 Manfaat Penelitian 4

1.4.1 Manfaat Akademis 4

1.4.2 Manfaat Praktis 4

BAB II 5

2.1 Seledri (*Apium graveolens*) 5

2.2 Hipertensi 6

2.2.1 Definisi dan Klasifikasi Hipertensi 6

2.2.2 Patofisiologi Hipertensi 8

2.2.3 Faktor Yang Mempengaruhi Hipertensi 11

2.2.4 Penatalaksanaan Hipertensi 13

2.3 Senyawa Aktif 18

BAB III 19





3.1 Kerangka Konsep.....	19
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	20
BAB IV	21
4.1 Rancangan Penelitian.....	21
4.2 Kriteria Literatur.....	21
4.3 Topik Penelitian dan Strategi Pencarian Literatur.....	21
4.3.1 Topik Penelitian.....	21
4.3.2 Strategi Pencarian Literatur.....	22
4.4 Prosedur Penelitian.....	22
4.5 Analisis.....	22
BAB V	24
5.1 Hasil Pencarian Literatur.....	24
5.2 Bagian Tanaman Seledri (<i>Apium graveolens</i>) yang Dapat Dimanfaatkan dan Metode Penggunaan Tanaman Seledri (<i>Apium graveolens</i>) Untuk Antihipertensi.....	39
5.3 Kandungan Senyawa Aktif Tanaman Seledri (<i>Apium graveolens</i>) yang Dapat Dimanfaatkan Untuk Antihipertensi.....	41
5.4 Mekanisme Tanaman Seledri (<i>Apium graveolens</i>) Sebagai Antihipertensi.....	44
5.5 Efek Tanaman Seledri (<i>Apium graveolens</i>) Jika Dikonsumsi Bersama Obat Antihipertensi Sintetik.....	46
5.7 Keterbatasan Penelitian.....	47
BAB VI	48
6.1 Kesimpulan.....	48
6.2 Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Tekanan Darah.....	7
Tabel 4.1 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	21
Tabel 5.1 Ringkasan Literatur.....	24



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Seledri 5

Gambar 2.2 Mekanisme terjadinya hipertensi melalui sistem renin angiotensin aldosteron 10

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian 19

Gambar 4.1 Alur Seleksi Studi menggunakan PRISMA 23

Gambar 5.1 Struktur Kimia Flavonoid 42

Gambar 5.3 Struktur Kimia Apigenin 43

Gambar 5.4 Struktur Kimia 3-n-butylphtalide (NBP) 43



BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah secara kronis. Seseorang disebut menderita hipertensi apabila memiliki tekanan darah diatas 140/90 mmHg. Hipertensi yang tidak ditangani dengan baik dapat beresiko menyebabkan penyakit degeneratif seperti penebalan dinding jantung, pecahnya pembuluh darah, stroke, dan jantung koroner (Ainurrafiq et al., 2019).

Menurut data dari WHO pada tahun 2015, sekitar 1,13 milyar orang di dunia mengidap hipertensi serta diperkirakan 10,44 juta orang meninggal akibat hipertensi dan komplikasinya. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 oleh Kementerian Kesehatan, hipertensi merupakan masalah kesehatan utama di Indonesia dengan prevalensi 34,1% berdasarkan pengukuran pada umur ≥ 18 tahun. Jawa Timur juga memiliki prevalensi hipertensi mencapai 36,3%. Pada tahun 2018 prevalensi hipertensi Jawa Timur naik 10,1% jika dibandingkan dengan data Riskesdas pada tahun 2013. Prevalensi ini semakin meningkat sejalan dengan gaya hidup yang kurang sehat.

Tindakan untuk mengatasi hipertensi dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu terapi farmakologi dan terapi non farmakologi.

Terapi farmakologi meliputi penyediaan obat-obatan antihipertensi (*diuretika, beta blocker, ace-inhibitor, dan ca blocker*). Terapi non

farmakologi dapat dilakukan dengan menurunkan asupan garam, meningkatkan konsumsi makanan sehat, olahraga rutin, upaya penurunan berat badan berlebih (Syarifuddin, 2013).

Penanganan hipertensi dengan mengonsumsi obat-obatan anti hipertensi sintetik dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan interaksi obat dan efek samping yang tidak diinginkan seperti terjadinya kerusakan pada organ tertentu (Ainurrafiq et al., 2019) seperti jantung, otak, dan ginjal. Kerusakan pada jantung menyebabkan terjadinya hipertrofi ventrikel kiri hingga gagal jantung. Kerusakan pada ginjal menyebabkan penyakit ginjal kronik hingga gagal ginjal. Kerusakan pada otak menyebabkan terjadinya stroke dan *cerebral softening* yang disebabkan karena pendarahan atau inflamasi (Tsabang et al., 2017).

Terapi menggunakan bahan alami atau herbal memiliki beberapa keuntungan yaitu efek samping rendah dan lebih terjangkau karena menggunakan bahan alami yang mudah didapatkan di lingkungan rumah.

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati sehingga banyak tanaman herbal kaya senyawa fitokimia yang dapat dimanfaatkan untuk penanganan hipertensi. Salah satu tanaman herbal Indonesia yang mudah ditanam, baik dataran tinggi maupun dataran rendah dan biasa digunakan masyarakat untuk terapi hipertensi adalah seledri (*Apium graveolens*).

Menurut data Paramita et al., pada tahun 2017 sebanyak 13% pasien hipertensi di Puskesmas Sempaja mengolah seledri untuk dijadikan seduhan. Bagian yang digunakan oleh masyarakat yaitu daun dari tanaman seledri. Pada penelitian yang telah dilakukan terdapat hasil

yang signifikan bahwa ekstrak seledri (Brankovi et al., 2010; Dianat et al., 2015), rebusan air seledri (Arie et al., 2014) efektif menurunkan tekanan darah.

Berdasarkan paparan diatas, penulis tertarik untuk melakukan studi literatur terhadap hasil penelitian yang telah dipublikasikan selama satu dekade terakhir terkait terapi herbal menggunakan seledri untuk penanganan hipertensi.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah tanaman seledri (*Apium graveolens*) memiliki potensi sebagai terapi herbal pada hipertensi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji potensi tanaman seledri (*Apium graveolens*) sebagai terapi herbal pada hipertensi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji bagian tanaman seledri yang dapat dimanfaatkan dan metode penggunaan tanaman seledri (*Apium graveolens*) untuk antihipertensi
2. Mengkaji kandungan senyawa aktif tanaman seledri (*Apium graveolens*) sehingga dapat dimanfaatkan untuk antihipertensi
3. Mengkaji mekanisme tanaman seledri (*Apium graveolens*) sebagai antihipertensi.
4. Mengkaji efek tanaman seledri (*Apium graveolens*) jika dikonsumsi bersama obat antihipertensi sintetik.

1.4 Manfaat Penelitian

Dalam penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat baik secara akademis maupun praktis, sebagai berikut :

1.4.1 Manfaat Akademis

Secara akademis diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat diantaranya :

- 1) Review ini diharapkan mampu menjadi referensi yang dapat digunakan dalam proses pembelajaran dan menjadi salah satu panduan penelitian-penelitian berikutnya.
- 2) Bagi peneliti dapat menambah wawasan dan pengetahuan mengenai manfaat dari senyawa aktif tanaman seledri untuk penanganan pada tekanan darah tinggi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat diantaranya :

- 1) Review ini diharapkan mampu menambah wawasan dan pengetahuan bagi masyarakat mengenai manfaat dari seledri untuk pencegahan dan penanganan hipertensi.
- 2) Memberikan rekomendasi salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai terapi hipertensi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Seledri (*Apium graveolens*)

Klasifikasi Seledri (*Apium graveolens*) menurut CABI pada tahun 2019

sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Devisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

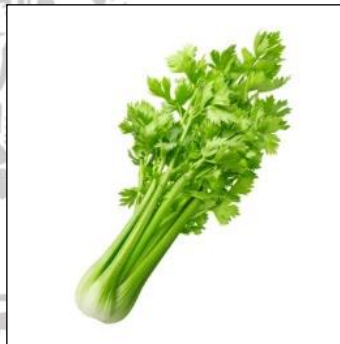
Kelas : *Dicotyledoneae*

Bangsa : *Apiales*

Suku : *Apiaceae*

Marga : *Apium*

Jenis : *Apium graveolens* (CABI, 2019).



Gambar 2.1 Seledri

Sumber : shutterstock.com

Seledri (*Apium graveolens*) merupakan herba tegak dan dapat tumbuh selama 1 sampai dua tahun. Seledri memiliki daun berpangkal pada batang semu dan di bagian bawah sering terdapat daun muda di kedua sisi tangkainya. Helaian daunnya berbentuk menyirip ganjil atau daun majemuk

dengan panjang 2-5 cm dan lebar 1,5-3 cm, baunya sedap khas seledri (Nirarai et al., 2013). Seledri memiliki biji berukuran sangat kecil dengan diameter sekitar 1 mm. Bijinya berwarna coklat tua dan mengeluarkan bau yang khas. Saat dimakan biji seledri mengeluarkan sensasi terbakar dan berasa pahit (Malhotra, 2012).

Herba seledri mengandung flavonoid, apiin, apigenin, saponin, tanin, minyak asiri, phtalides, kolin, lipase, asparagine, vitamin A, vitamin B, vitamin C. Setiap 100 g herba seledri mengandung air sebanyak 93 ml, protein 0,9 g, lemak 0,1 g, karbohidrat 4 g, serat 0,9 g, kalsium 50 mg, besi 1 mg, fosfor 40 mg, yodium 150 mg, kalium 400 mg, magnesium 85 mg, vitamin A 130 IU, vitamin C 15 mg, riboflavin 0,05 mg, tiamin 0,03 mg dan nikotinamid 0,4 mg (Fausi, 2018).

Mengonsumsi seledri juga memiliki manfaat bagi kesehatan seperti menurunkan tekanan darah dan menurunkan gula darah. Selain itu seledri dapat meningkatkan sekresi asi dan memiliki efek perlindungan pada mukosa lambung (Kooti et al., 2014). Studi yang dilakukan oleh Sung et al., melaporkan bahwa seledri memiliki sifat anti kanker. Sifat anti kanker terjadi melalui pengaturan respon seluler terhadap stres oksidatif, kerusakan DNA, pengurangan peradangan, angiogenesis, penghambatan proliferasi sel, serta induksi autofagi dan apoptosis (Sung et al., 2016).

2.2 Hipertensi

2.2.1 Definisi dan Klasifikasi Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah suatu keadaan meningkatnya tekanan darah sistolik lebih dari sama dengan 140 mmHg dan diastolik lebih dari sama dengan 90 mmHg. Diagnosis hipertensi tidak boleh

ditegakkan berdasarkan sekali waktu pengukuran, kecuali apabila tekanan darah sistolik mencapai ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg. Jika tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dan tidak mencapai $\geq 180/110$ mmHg maka harus dilakukan pengukuran kedua dalam waktu 1-4 minggu setelah pengukuran pertama. Apabila tekanan darah masih $\geq 135/85$ mmHg dapat dipastikan pasien menderita hipertensi (Daskalopoulou et al., 2015).

Hipertensi menjadi salah satu penyakit kronik yang banyak terjadi pada populasi dewasa dan lanjut usia. Kebanyakan dari kasus hipertensi adalah hipertensi esensial yang tidak diketahui penyebabnya dengan pasti. Sisanya merupakan akibat dari penyakit lain seperti diabetes, penyakit ginjal, gangguan organ, efek samping dari obat-obatan lain, kehamilan dan penyakit jantung (Dafriani, 2019).

Klasifikasi hipertensi menurut *The Seventh Report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment High Blood Pressure* (JNC VII) tahun 2004 sebagai berikut:

Tabel 2.1 Klasifikasi Tekanan Darah

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg
Pre-hipertensi	120-139 mmHg	80-90 mmHg
Hipertensi tahap 1	140-150 mmHg	90-99 mmHg
Hipertensi tahap 2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg

2.2.2 Patofisiologi Hipertensi

Tubuh memiliki sistem yang berfungsi mencegah perubahan tekanan darah secara akut yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi, yang berusaha untuk mempertahankan kestabilan tekanan darah dalam jangka panjang reflek kardiovaskular melalui sistem saraf termasuk sistem kontrol yang bereaksi segera. Kestabilan tekanan darah jangka panjang dipertahankan oleh sistem yang mengatur jumlah cairan tubuh yang melibatkan berbagai organ terutama ginjal.

a) Perubahan anatomi dan fisiologi pembuluh darah

Aterosklerosis adalah kelainan pada pembuluh darah yang ditandai dengan penebalan dan hilangnya elastisitas arteri.

Aterosklerosis merupakan proses multifaktorial. Terjadi inflamasi pada dinding pembuluh darah dan terbentuk deposit substansi lemak, kolesterol, produk sampah seluler, kalsium dan berbagai substansi lainnya dalam lapisan pembuluh darah. Pertumbuhan ini disebut plak. Pertumbuhan plak di bawah lapisan tunika intima akan memperkecil lumen pembuluh darah, obstruksi luminal, kelainan aliran darah, pengurangan suplai oksigen pada organ

atau bagian tubuh tertentu (Gofir, 2009; Tugasworo, 2010). Sel endotel pembuluh darah juga memiliki peran penting dalam pengontrolan pembuluh darah jantung dengan cara memproduksi sejumlah vasoaktif lokal yaitu molekul oksida nitrit dan peptida endotelium. Disfungsi endotelium banyak terjadi pada kasus hipertensi primer (Hanifa, 2010).

b) Sistem Renin Angiotensin Aldosteron

Menurut Guyton, 2007 mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh angiotensin I-converting enzyme (ACE). Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama.

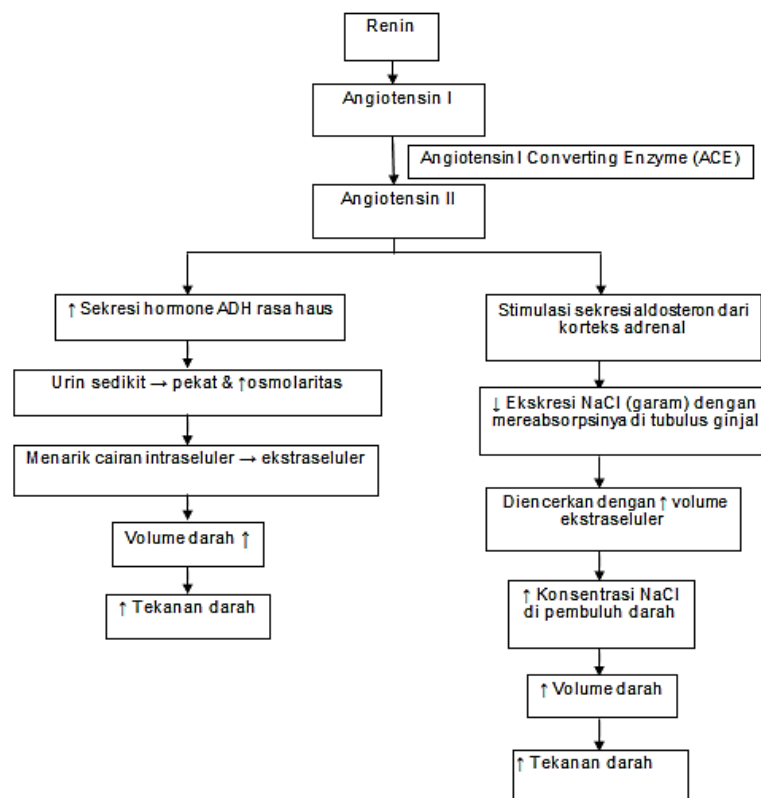
- Meningkatkan sekresi Anti-Diuretic Hormone (ADH) dan rasa haus. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat, yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah (Guyton, 2007).

- Menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah (Guyton, 2007).

c) Sistem saraf simpatis

Mekanisme yang mengontrol konstiksi dan relaksasi pembuluh darah terletak di pusat vasomotor, pada medula di otak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke

bawah ke korda spinalis dan keluar dari kolumna medula spinalis ke ganglia simpatis di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, neuron preganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepinefrin mengakibatkan konstriksi pembuluh darah (Smeltzer dan Bare, 2002).



Gambar 2.2 Mekanisme terjadinya hipertensi melalui sistem renin angiotensin aldosteron

Sumber : Apriyandi, 2010

2.2.3 Faktor Yang Mempengaruhi Hipertensi

a. Genetik

Hipertensi bersifat diturunkan atau bersifat genetik, individu dengan riwayat keluarga hipertensi mempunyai risiko lebih besar untuk menderita hipertensi daripada orang yang tidak mempunyai keluarga dengan riwayat hipertensi (Pramana, 2016).

b. Usia

Pertambahan usia menyebabkan adanya perubahan fisiologis dalam tubuh seperti penebalan dinding arteri akibat adanya penumpukan zat kolagen pada lapisan otot, sehingga pembuluh darah mengalami penyempitan dan menjadi kaku dimulai saat usia 45 tahun (Anggara et al., 2013).

c. Stres

Stres dapat memicu timbulnya hipertensi melalui aktivasi sistem saraf simpatis yang mengakibatkan naiknya tekanan darah secara intermiten (tidak menentu). Pada saat seseorang mengalami stres, hormon adrenalin akan dilepaskan kemudian akan meningkatkan tekanan darah melalui kontraksi arteri (vasokonstriksi) dan peningkatan denyut jantung. Apabila stres berlanjut, tekanan darah akan tetap tinggi sehingga orang tersebut akan mengalami hipertensi (Islami, 2015).

d. Kurang Olahraga

Olahraga teratur dapat menurunkan tahanan perifer yang akan menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi dan melatih otot jantung. Kurangnya aktivitas fisik menaikkan risiko tekanan darah tinggi karena bertambahnya risiko untuk menjadi gemuk.

Orang-orang yang tidak aktif cenderung mempunyai detak jantung lebih cepat dan otot jantung harus bekerja lebih keras pada setiap kontraksi (Nuraini, 2015).

e. Asupan Natrium

Konsumsi natrium yang berlebih akan meningkatkan cairan intraseluler dan cara untuk menormalkannya yaitu dengan menarik cairan intraseluler keluar sehingga volume cairan ekstraseluler meningkat. Akibat dari meningkatnya volume cairan ekstraseluler tersebut menyebabkan meningkatnya volume darah yang berdampak pada timbulnya hipertensi. Asupan natrium berlebih terutama dalam bentuk natrium klorida dapat menyebabkan gangguan keseimbangan cairan tubuh yang menyebabkan adema dan hipertensi. Natrium yang tinggi juga dapat mengecilkan diameter pembuluh darah arteri sehingga jantung memompa darah lebih kuat (Mahmudah et al., 2015).

f. Asupan Lemak

Mengonsumsi makanan tinggi lemak jenuh, lemak terhidrogenasi, dan tinggi kolesterol namun rendah *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) dalam jumlah yang berlebih dapat berpengaruh terhadap

kadar kolesterol dalam darah. Konsumsi lemak yang berlebih dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah terutama kadar kolesterol low density lipoprotein (LDL). Kolesterol akan menempel pada dinding pembuluh darah sehingga akan terbentuk plak. Plak akan menyumbat pembuluh darah dan dapat berpengaruh terhadap kelenturan pembuluh darah (Kartika et al., 2016).

g. Kebiasaan Merokok

Nikotin yang ada di dalam rokok dapat mempengaruhi tekanan darah seseorang. Hal tersebut bisa melalui pembentukan plak aterosklerosis, efek langsung nikotin terhadap pelepasan hormon epinefrin dan norepinefrin, ataupun melalui efek karbondioksida dalam peningkatan sel darah merah (Octavian et al., 2015).

2.2.4 Penatalaksanaan Hipertensi

a. Farmakologi

Penatalaksanaan farmakologis adalah penatalaksanaan hipertensi dengan pemberian obat-obatan diuretik, β -blocker, ACE inhibitor, Angiotensin Reseptor Blocker (ARB), Calcium Channel Blocker (CCB) dan vasodilator (Dafriani, 2019; Kandarini, 2017).

- Diuretik

Obat diuretik mengeluarkan cairan tubuh lewat urin, sehingga volume cairan tubuh berkurang mengakibatkan meningkatnya daya pompa jantung dan berefek turunnyanya tekanan darah. Digunakan sebagai obat pilihan pertama pada hipertensi tanpa adanya penyakit lainnya (Dafriani, 2019; Kandarini, 2017).

- β -blocker

Golongan ini bekerja melalui penurunan daya pompa jantung.

Jenis obat β -blocker tidak dianjurkan pada penderita yang telah diketahui mengidap gangguan pernapasan seperti asma bronchial. Contoh dari obat β -blocker adalah metoprolol dan propranolol. Efek sampingnya adalah bronkospasme, memperburuk gangguan pembuluh darah perifer, rasa lelah, insomnia, eksaserbasi gagal jantung dan menutupi gejala-gejala hipoglikemia (Dafriani, 2019; Kandarini, 2017).

- ACE inhibitor

Obat dalam golongan ini menghambat enzim pengubah angiotensin (ACE), yang nantinya akan menghambat pembentukan angiotensin II (vasokonstriktor) dan menghambat pelepasan aldosteron. Aldosteron meningkatkan retensi natrium dan ekskresi kalium. Jika aldosteron dihambat, natrium diekskresikan bersamaan dengan air. Kaptopril, enalapril, dan lisinopril adalah ketiga antagonis angiotensin.

Obat-obat ini dipakai pada pasien dengan kadar renin serum yang tinggi. Efek sampingnya adalah batuk kering, gagal ginjal akut, hiperkalemia dan hipotensi (Dafriani, 2019; Kandarini, 2017).

- Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)

Angiotensin Reseptor Blocker (ARB) bekerja dengan mekanisme menghalangi penempelan zat angiotensin II pada reseptornya yang mengakibatkan ringannya daya pompa

jantung. Contoh obat dari golongan ini adalah valsartan. Efek samping yang mungkin timbul adalah sakit kepala, pusing lemas, dan mual.

- Calcium Channel Blocker (CCB)

Calcium Channel Blocker (CCB) bekerja dengan mekanisme menurunkan daya pompa jantung dengan menghambat kontraksi obat jantung (kontraktilitas). Contoh obat golongan ini adalah nifedipin, diltizemdan verapamil. Efek samping yang sering timbul adalah sembelit, pusing, sakit kepala dan muntah (Dafriani, 2019; Kandarini, 2017).

- Vasodilator

Vasodilator bekerja langsung pada pembuluh darah dengan relaksasi otot polos (otot pembuluh darah). Yang termasuk dalam golongan ini adalah prazosin dan hidralazin. Efek samping yang sering terjadi adalah pusing dan sakit kepala (Dafriani, 2019; Kandarini, 2017).

b. Non farmakologi

Non farmakologi meliputi pengurangan berat badan untuk individu yang obesitas atau gemuk, mengadopsi pola makan DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) yang kaya akan kalium dan kalsium, diet rendah natrium, aktivitas fisik dan mengurangi konsumsi alkohol (Ainurrafiq et al., 2019).

c. Herbal

Terapi herbal adalah penggunaan tanaman sebagai pengobatan dan profilaksis (pencegahan) penyakit. Terapi herbal

mengandung bahan aktif dari tanaman baik dalam bentuk tanaman utuh maupun bagian tanaman yang telah terisolasi (Petkova et al., 2019). Terapi herbal dapat digolongkan menjadi terapi farmakologi maupun terapi non farmakologi. Dapat digolongkan menjadi terapi farmakologi apabila telah melewati banyak tahapan klinis untuk menjadi fitofarmaka. Namun jika masih dikonsumsi secara konvensional maka masih tergolong menjadi terapi non farmakologi (Agrawal et al., 2010).

Herbal dapat digunakan dengan cara dan bentuk yang bervariasi. Tanaman herbal dapat digunakan secara utuh, dapat pula diolah terlebih dahulu untuk teh, minyak esensial, salep, tablet, dan kapsul yang berisi bentuk kasar maupun halus. Pelarut dan cara yang digunakan juga bervariasi seperti ekstrak vinegars, ekstrak air panas (tisane), ekstrak dingin (maserasi) (Galor dan Benzie, 2013). Produk herbal dapat dibuat dari bahan tumbuhan utuh, akar, daun, bunga, biji atau ekstrak dari tumbuhan (Merrills et al., 2013).

Regulasi pengkategorian herbal termasuk golongan obat, dietary supplement atau makanan berbeda beda disetiap negara (Edwards et al., 2012; Thakkar et al., 2020). Jika produk diklasifikasikan sebagai *dietary supplement* atau suplemen makanan maka harus dijual tanpa klaim obat. Suplemen makanan didefinisikan sebagai bahan makanan yang tujuannya melengkapi asupan diet (Thakkar et al., 2020). Obat herbal adalah sediaan yang diproduksi secara industri yang terdiri dari bahan aktif yang

murni dan alami, bukan bahan tanaman yang diubah secara kimiawi serta memiliki efek terapeutik (Alostad et al., 2020).

Di Indonesia, berdasarkan tingkatan uji klinisnya terapi herbal dapat digolongkan menjadi :

Jamu

Jamu adalah jenis herbal yang belum melalui proses uji kelayakan atau hanya berdasarkan pengalaman masyarakat (BPOM, 2014, Satria, 2013).

- Obat ekstrak alam (obat herbal terstandar)

Obat ekstrak alam adalah obat tradisional yang telah diuji khasiat dan toksisitasnya, namun belum diuji coba penggunaannya pada pasien (BPOM, 2014)

- Fitofarmaka (*Clinical based herbal medicine*)

Fitofarmaka adalah obat tradisional yang telah melalui tiga uji penting yaitu yang pertama uji praklinik atau uji khasiat dan toksisitas. Yang kedua yaitu uji teknologi farmasi untuk menentukan identitas atau bahan berkhasiat secara seksama hingga dapat dibuat produk yang terstandarisasi. Yang ketiga yaitu uji klinis kepada pasien. Bahan baku dan produk jadinya telah di standarisasi (BPOM, 2005; Satria, 2013)

Menurut tingkatan uji klinisnya, herbal seledri (*Apium graveolens*) dapat digolongkan sebagai jamu. Hal tersebut disebabkan karena seledri merupakan jenis herbal yang digunakan hanya berdasarkan pada pengalaman masyarakat saja.

Hingga saat ini, belum terdapat uji toksisitas tanaman seledri (*Apium graveolens*) sebagai antihipertensi (Paramita et al., 2017).

2.3 Senyawa Aktif

Senyawa bioaktif merupakan senyawa kimia yang ada pada hewan, tumbuhan dan organisme lain yang memberikan efek biologis. Senyawa bioaktif yang dapat menghadirkan potensi terapeutik sekaligus menurunkan keadaan pro-inflamasi, stres oksidatif, gangguan metabolisme (Siriwardhana et al., 2013) dan memiliki efek positif pada kesehatan dan dapat mengurangi risiko berbagai penyakit (Siriwardhana et al., 2013).

Fitokimia merupakan senyawa kimia alami yang ditemukan di tanaman. Fitokimia melindungi tumbuhan dari penyakit, kerusakan, lingkungan yang berbahaya seperti polusi, stress, kekeringan, paparan sinar UV dan serangan patogen. Selain itu fitokimia juga berkontribusi pada warna, aroma, dan rasa pada tumbuhan (Koche et al., 2016).

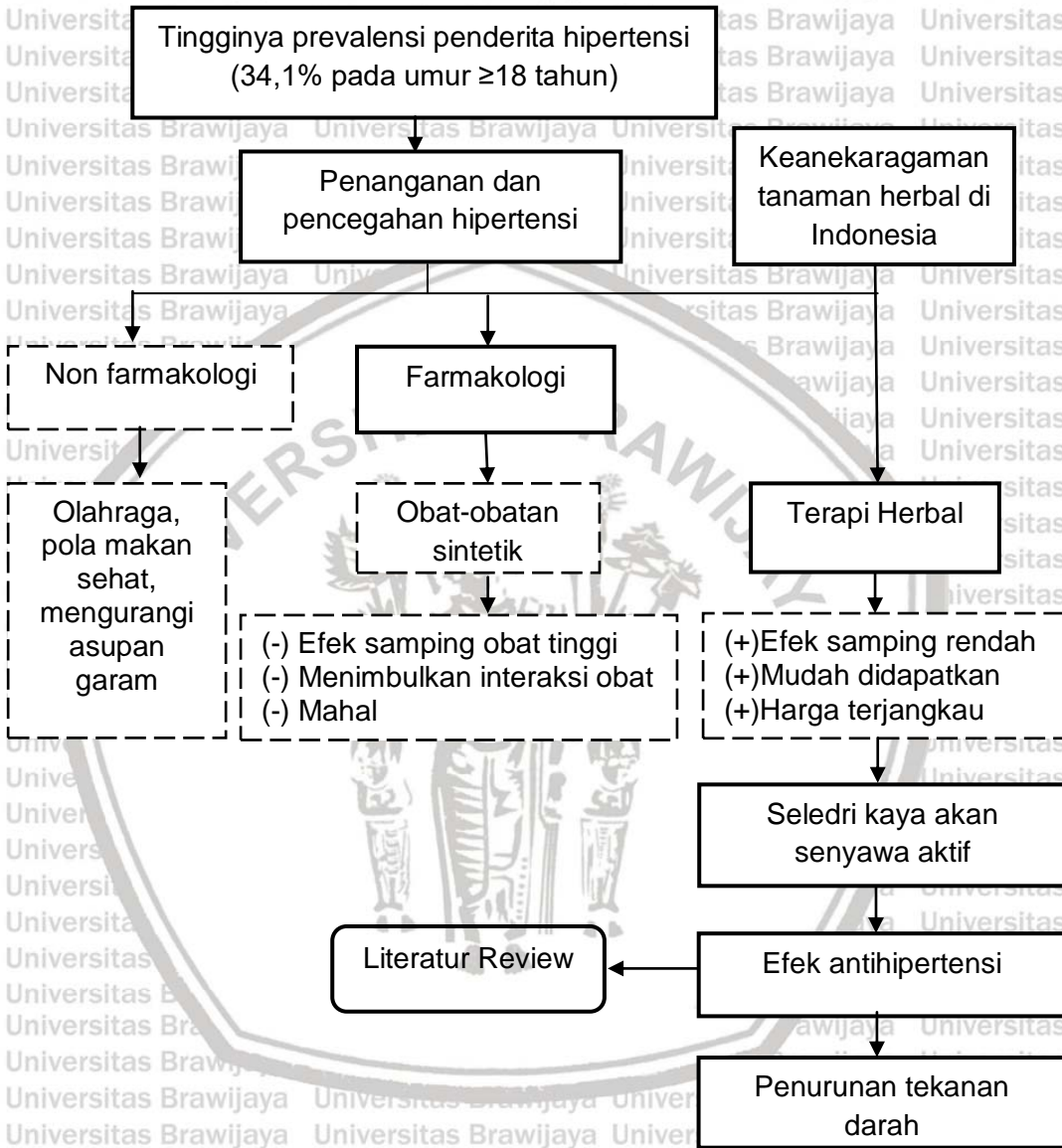
Perbedaan mendasar antara senyawa bioaktif dan fitokimia terletak pada asal sumbernya. Senyawa bioaktif dapat berasal dari tanaman, hewan, maupun organisme lain sedangkan fitokimia berasal dari tanaman saja. Fitokimia merupakan hasil metabolisme tumbuhan sedangkan senyawa bioaktif merupakan komponen yang ada pada tumbuhan, hewan dan organisme lain yang memiliki aktivitas biologis (Frank et al., 2020).

Seledri (*Apium graveolens*) memiliki senyawa kimia seperti asam ferulic, apigenin, luteolin, tanin, saponin, dan kaempferol yang mengandung karakteristik antioksidan kuat untuk mencegah radikal bebas. Dengan adanya senyawa tersebut dengan konsentrasi yang beragam dapat memiliki efek penyembuhan terhadap berbagai macam penyakit (Kooti, 2017).

BAB III

KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

▭ Variabel yang tidak diteliti

▭ Variabel yang diteliti

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Prevalensi penderita hipertensi berdasarkan pengukuran pada umur ≥ 18 tahun menurut data Riskesdas tahun 2018 adalah 34,1%. Tingginya angka prevalensi tersebut membutuhkan tindakan segera untuk mengatasinya.

Tindakan untuk mengatasi hipertensi dapat dilakukan dengan terapi farmakologi, terapi non farmakologi dan alternatif lain yaitu terapi herbal.

Terapi farmakologi meliputi penyediaan obat-obatan anti hipertensi. Terapi non farmakologi dapat dilakukan dengan menurunkan asupan garam, olahraga, dan pola makan sehat.

Mengonsumsi obat-obatan anti hipertensi dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan interaksi obat, efek samping yang tidak diinginkan seperti kerusakan jantung, otak dan ginjal serta harga obat sintetis yang cenderung mahal membuat pasien tidak patuh untuk menjalankan pengobatan. Oleh karena itu, diperlukan alternatif yaitu terapi herbal yang memiliki efek samping lebih rendah, mudah didapatkan, serta harga yang lebih terjangkau namun mampu mengatasi hipertensi.

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati sehingga banyak tanaman herbal kaya senyawa fitokimia yang dapat dimanfaatkan untuk penanganan hipertensi. Salah satu tanaman yang mudah ditemui, melimpah jumlahnya serta dapat dimanfaatkan untuk terapi herbal hipertensi adalah seledri.

Penelitian ini merupakan literatur review yang membahas mengenai potensi senyawa aktif pada tanaman seledri (*Apium graveolens*) sehingga diharapkan dapat menjadi antihipertensi efektif untuk penanganan tekanan darah tinggi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan *narrative literature review*. Pencarian data literatur dilakukan menggunakan 5 database antara lain Springer, PubMed, ScienceDirect, ProQuest dan EBSCO.

4.2 Kriteria Literatur

Kriteria inklusi dan eksklusi artikel yang digunakan dapat dilihat pada tabel

4.1 berikut :

Tabel 4.1 Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
- Artikel penelitian terkait topik yang diangkat	- Tinjauan pustaka (<i>review article</i>)
- Rentang publikasi 10 tahun terakhir (2010 hingga 2020)	- Editorial, lembar opini, dan catatan
- Artikel yang dapat diakses keseluruhan (<i>full-text access</i>)	- Buku
- Artikel berbahasa Inggris	

4.3 Topik Penelitian dan Strategi Pencarian Literatur

4.3.1 Topik Penelitian

Topik penelitian ini adalah potensi tanaman seledri (*Apium graveolens*) sebagai terapi herbal pada hipertensi.

4.3.2 Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur menggunakan metode *Boolean operators* 'AND' dan 'OR' untuk mengkombinasikan istilah pencarian dengan kata kunci: Celery OR Apium graveolens AND (hypertension OR blood pressure OR hypertensive OR vasorelaxant)

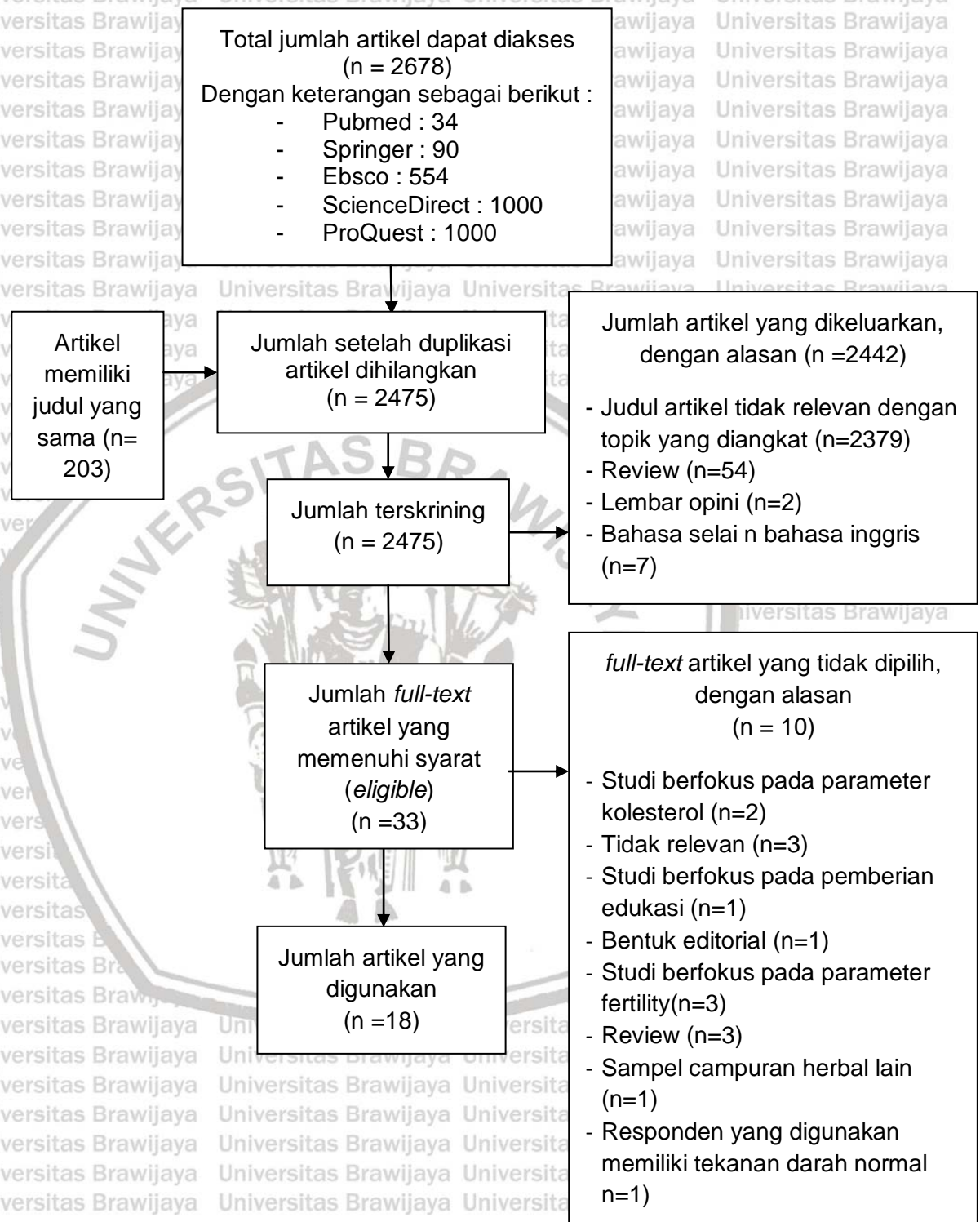
4.4 Prosedur Penelitian

Seleksi studi dilakukan mengacu pada *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement 2009*. Pada metode ini menggunakan catatan jumlah artikel yang telah diidentifikasi pada database, jumlah artikel yang sesuai kriteria inklusi, dan jumlah artikel yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi.

Artikel yang ada di database diperiksa untuk mendeteksi duplikasi. Artikel yang sama akan dimasukkan ke kriteria eksklusi. Setelah itu, semua artikel di skringing menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi dengan melihat judul dan abstrak. Artikel yang lolos skringing akan dibaca dan dikaji isinya (*Full-text articles assessed for eligibility*). Yang tidak sesuai dengan kriteria maka akan dimasukkan kriteria eksklusi dan disertakan alasannya. Alur seleksi dapat dilihat pada gambar 4.1.

4.5 Analisis

Analisis penelitian dilakukan secara manual setelah menemukan jurnal yang akan dipakai sesuai dengan kriteria inklusi, jurnal dibaca satu persatu kemudian dibahas pada pembahasan.



Gambar 4.1 Alur Seleksi Studi menggunakan PRISMA

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Pencarian Literatur

Berikut adalah tabel ringkasan literatur yang didapatkan :

Tabel 5.1 Ringkasan Literatur

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
1	Branko vi et al., 2010	Mengetahui ekstrak air dan etanol seledri terhadap tekanan darah kelinci yang dibius dan	Randomized	Kelinci (1000 g)	Ekstrak daun seledri	Kelinci diberikan ekstrak air dan etanol seledri dengan dosis 0,5 sampai 15mg/kg. Perlakuan diberikan	Transduser tekanan darah	- Ekstrak air dan etanol seledri menyebabkan efek hipotensi. - Efek penghambatan ekstrak etanol lebih signifikan dibandingkan dengan ekstrak air Apium graveolens



No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
		kontraktilitas atrium tikus yang diisolasi				selama 20 menit		
2	Jorge <i>et al.</i> , 2013	Mengetahui efek vasorelaksan t ekstrak <i>Apium graveolens</i>	Randomized	Tikus wistar jantan (250-350 g)	Ekstrak daun seledri	Cincin aorta diinkubasi dengan etil asetat ekstrak seledri dengan 62, 110, 200 µg/mL selama 15 menit	Tidak disebutkan dalam publikasi	<ul style="list-style-type: none"> - Ekstrak 110 dan 200 µg/mL secara signifikan menghambat kontraksi CaCl₂ sehingga dapat menyebabkan efek vasodilatasi - Ekstrak <i>Apium graveolens</i> memiliki efek antagonisme saluran kalsium sehingga dapat menurunkan tekanan darah
3	Dianat	Mengevaluas	Randomiz	40 tikus	Ekstrak	Tikus diberikan	Metode tail-	- Ekstrak daun seledri dapat

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
	et al., 2015	efek ekstrak hidro alkoholik terhadap tekanan darah sistolik, denyut jantung pada model hewan hipertensi yang diinduksi oleh fruktosa	ed	Sprague Dawley (150-200 gram)	daun seledri	ekstrak daun seledri 100 mg dan 200 mg. Perlakuan diberikan selama 7 minggu	cuff	menurunkan tekanan darah yang disebabkan karena injeksi fruktosa pada tikus Sprague Dawley
4	Noor et al.,	Mengetahui efek jus	Randomized	24 responden	Daun seledri	Responden diberikan jus	Tidak disebutkan	- Jus seledri dapat menurunkan tekanan darah

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
	2020	seledri pada tekanan darah penderita hipertensi		n usia 46-50 tahun		seledri selama 1 bulan	dalam publikasi	sistolik dan diastolik
5	Chan <i>et al.</i> , 2014	Mengetahui hubungan konsumsi sayuran mentah dan sayuran matang (salah satunya seledri) dengan	Cross-sectional	2195 responden usia 40-59 tahun	Seledri	Penelitian cross-sectional untuk mengetahui hubungan intake sayuran dengan tekanan darah selama 3 minggu. Menggunakan metode multi-pass	Metode recall 24 jam berulang, sphygmoma nometer	- Tekanan darah responden dengan diet tinggi sayur lebih rendah. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena kandungan serat, asam glutamat, vitamin, dan mineral tinggi. Namun belum ada mekanisme yang menjelaskan secara detail sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
		tekanan darah				dietary recall dan pengukuran tekanan darah	
6	Bondono et al., 2014	Mengetahui efek jangka pendek konsumsi sayuran hijau tinggi nitrat pada responden normal dan hipertensi	Randomized	38 responden dengan tekanan darah sistolik 120 hingga 139 mmHg	Seledri	Responden dianjurkan untuk mengonsumsi sayuran hijau tinggi nitrat sebanyak 400 mg/hari selama 1 minggu	Metode oscillometri - Konsumsi sayuran hijau tinggi nitrat selama 1 minggu tidak berpengaruh terhadap tekanan darah responden. Hal tersebut kemungkinan berhubungan dengan peningkatan asupan natrium dan ketidakpatuhan responden.
7	Ashworth et al.,	Mengetahui efek konsumsi	Randomized	19 responden wanita	Seledri	Setiap hari responden diberikan 5 porsi	Sphygmomanometer - Konsumsi sayuran tinggi nitrat setidaknya 2 porsi sehari (\pm 160 gram) dapat

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
	2015	sayur tinggi nitrat terhadap tekanan darah		dengan tekanan darah		(400 gram) sayuran tinggi nitrat (selada, arugula/rocket, seledri, daun bawang, dan adas) selama 1 minggu.	otomatis	menurunkan tekanan darah sistolik wanita dengan tekanan darah
8	Moghadam <i>et al.</i> , 2013	Mengetahui jumlah NBP dan efek antihipertensi pada ekstrak hexane, methanol, aqueous-	Randomized	54 tikus wistar jantan (250-320 g)	Ekstrak biji seledri (3-n-butylphthalide)	Tikus diberikan ekstrak hexanic 100; 200; 300 mg/kg, ekstrak metanol 300 mg/kg; ekstrak aqueous-ethanolic 300	HPLC, metode tail-cuff	<ul style="list-style-type: none"> - NBP pada ekstrak hexanic : 3,46 mg/g ekstrak - NBP pada ekstrak methanolic : 0,93 mg/g ekstrak - NBP pada ekstrak aqueous-ethanolic: 0,85

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
		ethanol biji seledri (<i>Apium graveolens</i>) pada tikus wistar				mg/kg; dan spirinolactol 50 mg/kg. Perlakuan diberikan selama 7 minggu		<p>mg/g ekstrak</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ekstrak biji seledri dapat menurunkan tekanan darah pada tikus hipertensi. - NBP yang terkandung dalam biji seledri memiliki efek diuretik - Volume urin kelompok yang diberikan ekstrak hexanic lebih banyak dibandingkan ekstrak methanol dan aqueous-ethanol
9	Sabzevar et al.,	Mengetahui efek antihipertensi	Randomized	48 tikus wistar jantan	Ekstrak biji seledri	Tikus diberikan ekstrak hexanic biji seledri	Metode tail-cuff	- Ekstrak heksanik dan hidroalkohol memiliki efek relaksasi pada cincin aorta

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Koleksi data dan instrumen	Hasil	
	2016	dan vasodilatasi dari ekstrak biji seledri pada arteri aorta tikus normotensi dan hipertensi		(180-220 g)		sebanyak 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5 mg/kg	- Potensi ekstrak heksanik sebagai agen vasodilator secara signifikan lebih tinggi daripada ekstrak hidroalkohol	
10	Sohrabi <i>et al.</i> , 2019	Mengetahui efek vasodilatasi dari ekstrak biji seledri pada cincin aorta tikus	Eksperimental	105 tikus wistar jantan (200-250 gram)	Ekstrak biji seledri	Aorta diberikan ekstrak biji seledri sebanyak 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1 dan 2 mg/ml. Perlakuan	Teknik organ terisolasi (organ bath technique)	- Efek vasodilatasi dari biji seledri menunjukkan bahwa kandungannya dapat menurunkan kadar Ca ²⁺ intraseluler melalui pemblokiran ROCCs dan efek relaksasi pada aorta

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
						diberikan selama 30 menit.		
11	Madhavi et al., 2013	Mengevaluasi efikasi ekstrak biji seledri pada pasien hipertensi	Single arm study	30 responden hipertensi	Ekstrak biji seledri	Responden diberikan kapsul yang berisi 75 mg ekstrak biji seledri yang mengandung 85% 3-n-butylphthalide sebanyak dua kali sehari selama 6 minggu.	Metode auskultasi tensimeter aneroid dengan stetoskop	<ul style="list-style-type: none"> - Ekstrak biji seledri dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik - NBP yang terkandung dalam biji seledri dapat menurunkan tekanan darah dengan menyerupai sistem kerja dari diuretik dan vasodilatori yang berdampak pada produksi prostaglandin

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
12	Anjos <i>et al.</i> , 2013	Mengetahui efek pemberian linalool terhadap tikus hipertensi	Randomized	30 tikus wistar hipertensi	Linalool *	Tikus diberikan linalool sebesar 1,5,10 dan 20 mg/kgBB. Perlakuan diberikan selama 30 menit	Organ bath technique	<ul style="list-style-type: none"> - Linalool dapat menurunkan tekanan darah - Linalool memiliki efek vasodilatasi sehingga dapat menurunkan tekanan darah
13	Nakaya <i>et al.</i> , 2015	Mengetahui efek pemberian luteolin oral terhadap tekanan darah	Single arm study	Tikus jantan Sprague-Dawley	Luteolin *	Tikus diberikan oral treatment luteolin 0.035% selama 7 hari	Pengukuran tekanan darah tidak langsung, HPLC	<ul style="list-style-type: none"> - Pemberian luteolin secara oral memiliki tindakan protektif terhadap remodeling jantung yang diinduksi Ang II sehingga menurunkan resiko hipertensi

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
14	Su et al., 2015	Mengetahui efek pemberian luteolin terhadap tikus hipertensi	Randomized	35 tikus sprague dawley	Luteolin *	Tikus diberikan luteolin sebesar 75 dan 150 mg/kg selama 6 minggu.	Tidak disebutkan dalam publikasi	<ul style="list-style-type: none"> - Luteolin dapat menurunkan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan mean arterial pressure (MAP) - Luteolin dapat menurunkan ketebalan dinding pembuluh darah dan mengurangi hipertensi vascular remodeling
15	Paredes et al., 2018	Menganalisis efek dari beberapa ekstrak flavonoid dalam model	Randomized	94 Tikus wistar kyoto jantan (180-200 g)	Apigenin* 1,44 mg/kg/day	Tikus diberikan berbagai macam ekstrak flavonoid salah satunya apigenin 1,44	Pemasangan kateter urin menetap (Indwelling catheter)	<ul style="list-style-type: none"> - Apigenin meningkatkan relaksasi vaskular aorta dan meningkatkan ekskresi nitrit dalam plasma dan urin - Flavonoid efektif untuk

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
		tikus hipertensi spontan (SHR).				mg/kg/day selama 12 minggu		mengurangi penebalan dinding aorta.
16	Zhu et al., 2014	Mengetahui efek 3-n-butylphthalide (NBP) pada nefropati hipertensi pada tikus hipertensi spontan (SHR)	Randomized	40 tikus jantan	3-n-butylphthalide*	Tikus diberikan 3-n-butylphthalide (NBP) sebanyak 15 mg/kg dan 30 mg/kg selama 20 minggu	Metode tail-cuff	<ul style="list-style-type: none"> - NBP dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan distolik pada tikus hipertensi. Namun, efek penurunan tekanan darah dari NBP kurang maksimal jika dibandingkan dengan hasil penurunan kelompok perlakuan losartan - NBP dapat mempromosikan produksi <i>nitric oxide</i> (NO) dari sel

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
								endotel yang mengakibatkan efek vasodilator
17	Nour <i>et al.</i> , 2017	Mengidentifikasi dan mengukur senyawa fenolik pada tumbuhan aromatik (parsley, dill, lovage, dan daun seledri)	Eksperimental	-	Daun seledri	Identifikasi komponen bioaktif, aktifitas antioksidan dan nutritional quality	HPLC	<ul style="list-style-type: none"> - Seledri: kadar air = 82,14%; asam askorbat = 89,59mg / 100g; total fenolik = 403,84 mgGAE / 100 g; total flavonoid = 156,89 mgQE / 100g; aktivitas antioksidan = 1088,64 mg trolox / 100 g - Kandungan mineral seledri: Na = 15,72; K = 614,96; Ca = 224,32; Mg = 66,27 - Tumbuhan aromatik (parsley, daun seledri)

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Perlakuan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
								memiliki kandungan rendah natrium tetapi tinggi kalium dan magnesium. Hal tersebut merupakan salah satu alasan utama adanya DASH diet direkomendasikan untuk pencegahan dan pengobatan tekanan darah tinggi
18	Siska et al., 2018	Mengetahui efek pemberian ekstrak seledri pada farmakokineti	Randomized	Tikus jantan sprague-Dawley (200-250 g)	Ekstrak seledri	Tikus diberikan ekstrak seledri secara oral sebanyak 40 mg/kg selama 7 jam	LC-MS/MS	- Pemberian ekstrak seledri dengan kombinasi captopril dapat meningkatkan bioavailability captopril yang kemungkinan disebabkan oleh

No	Ref	Tujuan	Desain penelitian	Karakteristik sampel	Bagian yang digunakan	Koleksi data dan instrumen	Hasil
		kaptopril pada tikus Sprague-Dawley					penghambatan sitokrom P450 yang bertanggung jawab atas katabolisme kaptopril

Keterangan : *senyawa yang ada pada seledri (*Apium graveolens*)

5.2 Bagian Tanaman Seledri (*Apium graveolens*) yang Dapat Dimanfaatkan dan Metode Penggunaan Tanaman Seledri (*Apium graveolens*) Untuk Antihipertensi

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menguji efek antihipertensi dari daun seledri. Brankovi *et al.*, (2010) melakukan penelitian menggunakan hewan coba kelinci dengan diberikan ekstrak etanol dan ekstrak air seledri dan didapatkan hasil kedua ekstrak dapat memberikan efek hipotensi.

Penelitian serupa juga dilakukan oleh Jorge *et al.*, (2013) dan Dianat *et al.*, (2015). Pada kedua penelitian ekstrak seledri diberikan kepada hewan coba tikus dan hasilnya dapat menurunkan tekanan darah. Hal tersebut juga sejalan dengan penelitian dari Noor *et al.*, (2020) yang menggunakan daun seledri sebagai jus dan diberikan kepada 24 responden usia 46-50 tahun. Jus seledri yang diberikan kepada responden selama 1 bulan berturut-turut dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik.

Penelitian Moghadam *et al.*, (2013) menggunakan hewan coba tikus Wistar jantan dengan diberikan ekstrak biji seledri didapatkan hasil dapat menurunkan tekanan darah serta memiliki efek diuretik. Pelarut yang digunakan oleh Moghadam *et al.*, yaitu heksana, metanol dan aqueous-ethanol. Hasil paling positif didapatkan dengan menggunakan pelarut heksana dan metanol. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Sabzevar *et al.*, (2016) dimana potensi dari ekstrak dengan pelarut heksana memiliki agen vasodilator yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak hidroalkohol.

Senyawa flavonoid merupakan metabolit sekunder terbesar yang dimiliki pada tanaman seledri. Dalam proses ekstraksi bahan aktif akan

terlarut oleh pelarut yang sesuai dengan kepolarannya. Senyawa flavonoid termasuk senyawa yang memiliki sifat polar sehingga harus dilarutkan dengan pelarut yang bersifat polar juga seperti metanol yang mempunyai daya polaritas yang cukup tinggi sehingga dapat memperoleh hasil ekstrak senyawa flavanoid lebih tinggi (Devi, 2017).

Madhavi et al., pada tahun 2013 melakukan penelitian dengan memberikan kapsul yang berisi 75 mg ekstrak biji seledri pada 30 responden hipertensi sebanyak dua kali sehari selama 6 minggu. Penelitian tersebut mendapatkan hasil ekstrak biji seledri dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik.

Penelitian serupa dilakukan oleh Bondonno et al., (2014) dengan memberikan anjuran kepada 38 responden hipertensi untuk mengonsumsi sayuran hijau tinggi nitrat sebanyak 400 mg/hari selama 1 minggu. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil sayuran tinggi nitrat tidak berpengaruh terhadap tekanan darah. Hal tersebut kemungkinan berhubungan dengan peningkatan asupan natrium dan ketidakpatuhan responden dikarenakan peneliti hanya memberikan anjuran, bukan menyediakan sayuran tinggi nitrat. Pada tahun yang sama Chan et al., (2014) telah melakukan penelitian *cross-sectional* yang bertujuan mengetahui hubungan intake sayuran salah satunya seledri dengan tekanan darah didapatkan hasil responden yang mengonsumsi sayuran memiliki tekanan darah lebih rendah. Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian dari Ashworth et al., (2015) dengan memberikan responden 400 gram sayuran tinggi nitrat (salah satunya seledri) setiap harinya selama 1 minggu dan didapatkan hasil dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik.

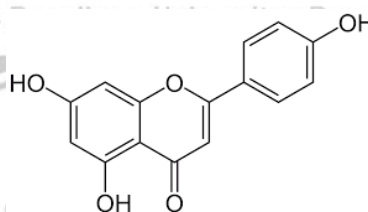
Penelitian yang dilakukan oleh Arie *et al.* (2014) pada lansia hipertensi didapatkan hasil penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah diberikan rebusan air seledri. Rebusan tersebut dibuat dengan cara mencuci 100 gram seledri seutuhnya sampai bersih, lalu dipotong-potong kasar, dimasukkan ke dalam panci. Ditambahkan 1 gelas air bersih 200 ml lalu direbus sampai airnya tersisa tigaperempatnya. Setelah dingin, airnya diberikan 2 kali sehari masing-masing yaitu 70 ml. Badrujamaludin *et al.* (2020) juga melakukan penelitian dengan responden lansia hipertensi selama 1 minggu didapatkan hasil penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik. Lansia diberikan air rebusan daun seledri. Rebusan tersebut diolah dengan merebus 40 gram daun seledri dengan air 400 ml selama 15 menit hingga menjadi 200 ml, kemudian air disaring dan menjadi hangat diberikan minum 2 kali sehari pagi dan sore hari selama 1 minggu.

5.3 Kandungan Senyawa Aktif Tanaman Seledri (*Apium graveolens*) yang Dapat Dimanfaatkan Untuk Antihipertensi

5.3.1 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang beraktivitas sebagai antioksidan dengan melepaskan atau menyumbangkan ion hidrogen kepada radikal bebas peroksi agar menjadi lebih stabil. Aktivitas tersebut menghalangi reaksi oksidasi kolesterol jahat (LDL) sehingga mencegah pengendapan lemak pada dinding pembuluh darah. Konsumsi makanan yang mengandung flavonoid secara teratur dapat meningkatkan fungsi endotel dan efektif mengurangi ketebalan aorta (Paredes *et al.*, 2018). Salah satu flavonoid yang ada pada seledri yaitu luteolin. Luteolin memiliki efek perlindungan melawan remodeling

pembuluh darah jantung pada pasien hipertensi. Mekanisme anti remodeling luteolin dimediasi dengan menekan proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah yang diinduksi angiotensin II. Selain itu, Linalool memiliki efek vasodilatasi sehingga dapat menurunkan tekanan darah.

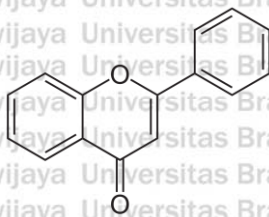


Gambar 5.1 Struktur Kimia Flavonoid

Sumber : chemspider.com

5.3.2 Apigenin

Apigenin pada seledri dapat memperlambat detak jantung dan menurunkan kekuatan kontraksi jantung sehingga aliran darah yang terpompa lebih sedikit dan tekanan darah menjadi berkurang. Selain itu, apigenin memiliki sifat vasodilator dengan mekanisme pelepasan kalsium yang akan menghambat kontraksi yang disebabkan oleh antagonis kalsium, meningkatkan relaksasi vaskular aorta serta meningkatkan ekskresi nitrit dalam plasma dan urin sehingga dapat menurunkan tekanan darah (Paredes *et al.*, 2018). Apigenin yang terkandung dalam seledri memiliki efek anti oksidan yang kuat sehingga dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada jaringan (Dianat *et al.*, 2015)



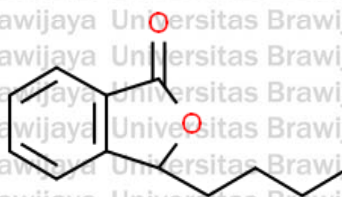
Gambar 5.3 Struktur Kimia Apigenin

Sumber : chemspider.com

5.3.3 3-n-butylphthalide

Senyawa 3-n-butylphthalide (NBP) pada seledri akan memblokir calcium channel. Akibatnya ion kalsium tidak bisa masuk dan berkaitan dengan kalmodulin. Karena tidak terbentuknya ikatan ion kalsium dan kalmodulin maka terjadi inaktivasi dari enzim myosin-kinase light chain yang menyebabkan tidak terjadi kontraksi otot polos (Dianat *et al.*, 2015)

NBP dapat menurunkan tekanan darah dengan menyerupai sistem kerja dari diuretik dan vasodilator. Selain itu, NBP mengurangi pembentukan plak arterial pada studi preclinical. Efek ini dapat meningkatkan elastisitas dari pembuluh darah sehingga dapat menurunkan tekanan darah (Madhavi *et al.*, 2013). NBP dapat mempromosikan produksi nitrat oksida (NO) dari sel endotel sehingga mengakibatkan efek vasodilator (Zhu *et al.*, 2014) dan memiliki efek diuretik (Moghadam *et al.*, 2013).



Gambar 5.4 Struktur Kimia 3-n-butylphthalide (NBP)

Sumber : chemspider.com

5.4 Mekanisme Tanaman Seledri (*Apium graveolens*) Sebagai Antihipertensi

Penelitian mengenai efek antihipertensi dari apigenin pada tikus jantan hipertensi berhubungan dengan ekspresi berlebih dari enzim pengubah angiotensin II (ACE) yang ada pada ginjal (Paredes *et al.*, 2018).

Su *et al.*, meneliti efek antihipertensi luteolin pada tikus hipertensi dan menemukan bahwa luteolin menurunkan tekanan darah. Selain itu, luteolin dalam seledri dapat secara signifikan mengurangi ketebalan dinding pembuluh darah dan mengurangi remodeling pembuluh darah hipertensi. Mekanisme anti remodeling luteolin dilakukan dengan menekan proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah yang diinduksi angiotensin II.

Efek hipotensif luteolin dapat dikaitkan dengan efek vasodilatasi (Su *et al.*, 2015). Selain itu perlakuan tikus hipertensi dengan linalool dalam seledri menyebabkan penurunan tekanan darah melalui pelebaran pembuluh darah otot polos (Anjos *et al.*, 2013).

Dalam model penelitian *invivo*, Jorge *et al.*, (2013) menemukan bahwa kandungan 3-n-butylphthalide (NBP) pada seledri menurunkan tekanan darah secara signifikan. Paparan NBP terhadap sel otot polos aorta menunjukkan relaksasi cincin aorta dan bertindak sebagai antagonisme saluran kalsium. Sabzevar *et al.*, (2016) juga mendapatkan hasil penelitian ekstrak biji seledri dapat mengurangi tekanan darah melalui efek vasodilatasi atau efek relaksasi pada cincin aorta yang kemungkinan disebabkan karena efek antagonisme saluran kalsium. Apabila ion kalsium dihambat masuk ke dalam sel maka akan terjadi relaksasi otot polos (Ma'arof *et al.*, 2015).

3-n-butylphthalide (NBP) menurunkan tekanan darah yang dikaitkan dengan efek vasodilatasi dan diuretik (Moghadam *et al.*, 2013). Diuretik

bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air, dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah (Adriyanto *et al.*, 2013).

Efek ekstrak air dan etanol seledri pada tekanan darah kelinci menunjukkan bahwa pemberian ekstrak seledri dapat menurunkan tekanan darah dan bertindak sebagai agen kronotropik dan inotropik negatif sehingga menyebabkan memperlambat kerja jantung dan menurunnya kontraktilitas miokard (Brankovi *et al.*, 2010).

Nitric oxide dapat menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah. Nitric oxide dapat dihasilkan dari aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS), terutama oleh *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Nitric oxide juga dapat diproduksi melalui jalur nitrat - nitrit - NO. Sumber nitrat dapat diperoleh dari makanan, terutama sayuran hijau yang kemudian akan dikonversi menjadi nitrit di dalam rongga mulut dan didistribusikan ke banyak jaringan. Dalam sirkulasi dan jaringan, nitrit akan direduksi menjadi nitric oxide dengan bantuan beberapa enzim (Pireira *et al.*, 2013). Hal tersebut selaras dengan hasil penelitian Ashworth *et al.*, (2015) mengenai konsumsi sayuran tinggi nitrat mendapatkan hasil konsumsi sayuran tinggi nitrat menurunkan tekanan darah. Selain itu, tumbuhan aromatik salah satunya seledri memiliki kandungan rendah natrium namun tinggi kalium dan magnesium. Hal tersebut merupakan salah satu alasan utama adanya DASH diet direkomendasikan untuk pencegahan dan pengobatan tekanan darah tinggi (Nour *et al.*, 2017).

5.5 Efek Tanaman Seledri (*Apium graveolens*) Jika Dikonsumsi Bersama Obat Antihipertensi Sintetik

Interaksi obat adalah kejadian di mana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat. Efek-efeknya bisa meningkatkan, mengurangi aktivitas, atau menghasilkan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya. Ketika herbal dan obat digunakan bersama-sama dapat berinteraksi dalam tubuh dan menyebabkan perubahan dalam cara kerja keduanya (Hanutami *et al.*, 2019)

Proses farmakokinetik obat captopril adalah obat ini diberikan secara oral yaitu melalui mulut, masuk ke lambung dan di dalam lambung obat tersebut dihancurkan kedalam bentuk partikel-partikel kecil untuk di absorpsi di usus halus. Proses farmakodinamik dari obat captopril adalah menghambat ACE (*angiotensin converting enzyme*) yang dibutuhkan untuk mengubah angiotensin I yang belum aktif menjadi angiotensin II yang bersifat aktif. Hal tersebut menyebabkan pembentukan angiotensin II terhambat sehingga terjadi vasodilatasi, dan penurunan sekresi aldosteron sehingga ginjal mensekresi natrium, cairan dan kalium. Keadaan ini akan menyebabkan penurunan tekanan darah. ACE inhibitor juga terlibat dalam degradasi bradikinin yaitu menyebabkan peningkatan bradikinin yang merupakan suatu vasodilator kuat dan menstimulus pelepasan prostaglandin dan nitric oxide (Irawati, 2013).

Berdasarkan penelitian Siska *et al.*, (2018) pemberian ekstrak seledri secara oral dengan kombinasi captopril dapat meningkatkan bioavailability captopril yang kemungkinan disebabkan oleh penghambatan sitokrom P450 yang bertanggung jawab atas katabolisme captopril. Pada penelitian tersebut tidak ditemukan efek samping penggunaan captopril dan ekstrak seledri.

Pemberian ekstrak seledri tidak bersamaan dengan captopril. Ekstrak seledri diberikan satu jam sebelum diberikan captopril (Siska *et al.*, 2018).

5.7 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi literatur dimana dalam pelaksanaannya terdapat beberapa keterbatasan. Artikel yang digunakan sebagai referensi untuk literatur review hanya terbatas yang dapat diakses secara *full text* sehingga beberapa artikel berbayar tidak dapat diakses dan jumlah artikel yang memenuhi syarat yang didapatkan terbatas dari lima sumber database yang digunakan. Penelitian mengenai terapi herbal kebanyakan diteliti di Asia sehingga artikel yang dipublikasikan dengan bahasa inggris masih cukup sedikit. Hal tersebut menyebabkan beberapa pembahasan mengenai metode tradisional yang sering digunakan oleh masyarakat harus mengambil dari literatur diluar yang direview.

Kata kunci yang digunakan untuk mendapatkan artikel jangkauannya terlalu luas sehingga didapatkan total artikel yang berjumlah banyak namun sebagian besar tidak sesuai dengan topik penelitian yang diangkat. Selain itu, bagian tanaman seledri yang digunakan pada penelitian berbeda-beda sehingga menyebabkan hasil tidak bisa fokus membahas topik secara mendalam.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Bagian seledri yang dapat dimanfaatkan sebagai antihipertensi yaitu bagian daun dan bijinya. Berdasarkan review yang telah dilakukan, seledri dapat dikonsumsi dalam bentuk ekstrak seduh, ekstrak dalam kapsul maupun dalam bentuk sayur secara utuh. Seledri dapat direkomendasikan sebagai salah satu tanaman herbal yang berpotensi sebagai antihipertensi karena efek vasodilatasi, diuretik, penghambat ACE (*angiotensin converting enzyme*), antagonisme saluran kalsium, mengurangi ketebalan dinding pembuluh darah, serta kandungan gizi seledri yang tinggi nitrat, rendah natrium, tinggi kalium dan magnesium.

6.2 Saran

Penelitian ini memiliki banyak keterbatasan. Oleh karena itu, terdapat hal yang perlu dilakukan kedepannya yaitu memperbanyak data base sehingga jangkauan pencarian literatur lebih luas dan didapatkan artikel yang lebih banyak. Berdasarkan penelitian terdahulu, seledri memiliki potensi sebagai antihipertensi. Oleh karena itu, penelitian mengenai hewan coba harus tetap dilakukan untuk menguji khasiat dan toksisitasnya. Ekstraksi yang paling banyak disebutkan dan memiliki efek positif dibandingkan yang lainnya yaitu ekstraksi yang menggunakan metanol, pelarut lain yang digunakan yaitu heksana dan aqueous-ethanol. Sedangkan uji klinis pada manusia masih memerlukan penelitian yang lebih banyak untuk mengetahui dosis yang

tepat serta efek samping yang dihasilkan jika menggunakan seledri sebagai antihipertensi.



DAFTAR PUSTAKA

Agrawal D, Sharma V, Chauhan. Herbal Remedies For Treatment Of Hypertension. *JPSR*, 2010, 1(5)

Ainurrafiq, Risnah, Maria A. Terapi Non Farmakologi dalam Pengendalian Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi: Systematic Review. *MPPKI*, 2019, 2(3)

Alham M. Respon Pertumbuhan dan Produksi Tanaman Seledri Terhadap Efisiensi Pupuk Organik Padat. *Prosiding Seminar Nasional*, 2017

Alostad A, Steinke D, Schafheutle E. Herbal Medicine Classification: Policy Recommendations. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7 (31)

Andriyanto *et al.* Evaluasi Aktivitas Diuretik Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai Diuretik Alami: Kadar Natrium, Kalium. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 2013, pp. 53–59.

Anggara D, Prayitno N. Faktor faktor Tegal Angus, Kabupaten Tangerang. *Jurnal Kedokteran*, 2013, 26(3):131-138

Anjos, P. J. C. *et al.* Cardiovascular effects induced by linalool in normotensive and hypertensive rats. *Journal of Biosciences*, 2013, 68 (5–6), pp. 181–190

Ansari, S. *et al.* Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review', *J. Adv. Pharm. Tech. Res*, 2013, 4(1), pp. 4–8

Apriyandi. Hubungan Antara Peningkatan Usia Dengan Kejadian Hipertensi Pada Pasien Yang Berobat Jalan di Rumah Sakit Bhineka Bakti Husada, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, 2010

Aronson, J. K. Defining "nutraceuticals": neither nutritious nor pharmaceutical. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2017, 83(1), pp. 8–19.

Asep B, Budiman, Tiffany E. Perbedaan Air Rebusan Daun Seledri Dan Air Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Pra Lansia Dengan Hipertensi Primer. *Holistik Jurnal Kesehatan*. 2020, 12(2)

Ashworth, A. *et al.* High-nitrate vegetable diet increases plasma nitrate and nitrite concentrations and reduces blood pressure in healthy women. *Public Health Nutrition*, 2015, 18(14), pp. 2669–2678.

Azizah, N. C. N. *et al.* The Influence of Celery Juice Againsts Blood Pressure Reduction in Hypertension. *Journal of Physics*, 2020, 14(6), pp. 2–7

Azura, A. R. and Diantini, A. Peran Nutrasetikal Pada Kanker Paru-Paru. *Farmaka*, 2019, 17(2), pp. 209–221.

Bondonno, C. P. *et al.* Short-term effects of nitrate-rich green leafy vegetables on blood pressure and arterial stiffness in individuals with high-normal blood pressure, *Free Radical Biology and Medicine Elsevier*, 2014, 77, pp. 353–362.

BPOM. 2014. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor : HK.00.05.41.1384 Tentang Kriteria Dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional, Obat Herbal Terstandar Dan Fitofarmaka

Brankovi, S. *et al.* Hypotensive and Cardioinhibitory Effects of the Aqueous and Ethanol Extracts of Celery (*Apium Graveolens* , *Apiaceae*). *Acta Medica Mediana*, 2010, 49(1), pp. 13–16.

CABI. *Apium graveolens*. In: *Invasive Species Compendium*. Wallingford, UK: *CAB International*, 2019.

Carbonell-Capella, J. M., Buniowska, M., Barba, F. J., Esteve, M. J., & Frígola, A. Analytical methods for determining bioavailability and bioaccessibility of

bioactive compounds from fruits and vegetables: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2014, 13(2), 155–171.

Chan, Q. *et al.* Relation of raw and cooked vegetable consumption to blood pressure: The INTERMAP study. *Journal of Human Hypertension*. Nature Publishing Group, 2014, 28(6)

Chemspider. <https://www.chemspider.com/Default.aspx>

Dafriani P. 2019. Pendekatan Herbal Dalam Mengatasi Hipertensi. Berkah Prima: Padang

Daskalopoulou S, Rabi D, Zarnke K, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, Gelfer M *et al.* Guidelines The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 2015, 31: 549-568

Derek L, Shneiderman B, Smith M, Himelboim. 2020. Chapter 11 - Twitter: Information flows, influencers, and organic communities. *Analyzing Social Media Networks with NodeXL (Second Edition)*, 2020. p. 161-178,

Dianat, M. *et al.* The effect of hydro-alcoholic celery (*Apium graveolens*) leaf extract on cardiovascular parameters and lipid profile in animal model of hypertension induced by fructose. *Avicenna journal of phytomedicine*, 2015, 5(3), pp. 203–9.

Edwards S, Heinrich M. Use and efficacy of herbal medicines. *The Pharmaceutical Journal*, 2012

Endar T, Wasisto U, Hasneli Y. Efektifitas Relaksasi Otot Progresif Terhadap Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi Esensial. *JOM*, 2015, 2(2)

Fausi, Ahmad. 2018. Pengaruh Pemberian Air Rebusan Seledri Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi (Studi di Dusun Kemuning Desa Kemuning Kecamatan Tarik Sidoarjo). Skripsi. STIKES Insan Cendekia Medika Jombang

Fillah S, Sulistyaningsih. Potensi Seledri (*Apium graveolens*) Untuk Pengobatan: Review Article. *Farmaka*, 2018, 16(1)

Frank J, Naomi B, Anna J, Kwon E, Prakash, Miyazawa V, Clifford T, et al. Terms and nomenclature used for plant-derived components in nutrition and related research: efforts toward harmonization. *Nutrition reviews*, 2019

Galor S, Benzie I. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. *CRC Press/Taylor & Francis*, 2011

Gofir A. 2009. Definisi stroke. Anatomi Vaskularisasi Otak dan Patofisiologi Stroke. Dalam: Manajemen Stroke. Yogyakarta: Pustaka Cendekia Press, 2009

Gökmen, V. Acrylamide in food: Analysis, content and potential health effects. *Elsevier*, 2016

Golzarand, M. *et al.* Consumption of nitrate-containing vegetables is inversely associated with hypertension in adults: a prospective investigation from the Tehran Lipid and Glucose Study. *Journal of Nephrology*. Springer International Publishing, 2016, 29(3), pp. 377–384

Guyton A.C, Hall J.E. 2007. Buku ajar fisiologi kedokteran. EGC, Jakarta, 2007

Hanifa A. Prevalensi Hipertensi Sebagai Penyebab Penyakit Ginjal Kronik Di Unit Hemodialisis RSUP H.Adam Malik Medan tahun 2009. Skripsi. Universitas Sumatra Utara

Islami K. Hubungan Antara Stres Dengan Hipertensi Pada Pasien Rawat Jalan Di Puskesmas Rapak Mahang Kabupaten Kutai Kartanegara Provinsi Kalimantan Timur. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta, 2015

JNC VII. The Seventh Report Of The Join National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment Of High Blood Pressure. Hypertension. U.S. Department Of Health And Human Services, 2004

Jorge, V. G. *et al.* Vasorelaxant activity of extracts obtained from *Apium graveolens*: Possible source for vasorelaxant molecules isolation with potential antihypertensive effect. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2013, 3(10), pp. 776–779.

Kadek A, Septi R, Mulyadi. Pengaruh Pemberian Bunga Rosella Terhadap Perubahan Tekanan Darah Penderita Hipertensi Dengan Terapi Captopril Di Desa Kamiwangi Kecamatan Toili Barat Kabupaten Luwuk Banggai. *Jurnal Keperawatan*, 2014, 2(2)

Kandarini. 2017. Tatalaksana Farmakologi Terapi Hipertensi. RSUP Sanglah Denpasar.

Kaplan NM, Victor RG, Flynn JT. Treatment of Hypertension: Drug Therapy. *Lippincott William & Wilkins*, 2010

Koche D, Shirsat R, Mahesh. An Overreview Of Major Classes Of Phytochemicals: Their Types And Role In Disease Prevention. *Hislopiia Journal*, 2013, 9:1-11

Kooti W, Ali-Akbari, Asadi-Samani M, Ghadery H. A review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Advanced Herbal Medicine*, 2013, 1 (1): 48-59

Kovaleva. <https://www.shutterstock.com/image-photo/fresh-celery-isolated-on-white-background-1245191203>

Kurniawati I. Efek Pemberian Suplemen Daun Seledri Terhadap Tekanan Darah dan Profil Lipid Subjek Wanita Hipertensi. Universitas Brawijaya, 2018

Kusnadi. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Ekstrak Daun Seledri Dengan Metode Refluks. *PSEJ*, 2017, 2(1)

Lazdia W, Rahma W, Lubis A, Sulastri. Pengaruh Rebusan Daun Seledri Untuk Menurunkan Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi. *Empowering Society Journal*, 2020, 1(1)

Lusi Ayu Kartika, Effatul Afifah, Isti Suryani. (2016). Asupan Lemak Dan Aktivitas Fisik Serta Hubungannya Dengan Kejadian Hipertensi Pada Pasien Rawat Jalan. *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia*. Vol 4(3)

Ma'roef, M. and Jannah, A. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Asam Jawa (*Tamarindus Indica*) Terhadap Penurunan Kontraksi Otot Polos Uterus Terpisah Marmut Betina (*Cavia Porcellus*). *Saintika Medika*, 2017, 11(2)

Madhavi, D. et al. A Pilot Study to Evaluate the Antihypertensive Effect of a Celery Extract in Mild to Moderate Hypertensive Patients. *Natural Medicine Journal*, 2013, 4(4), pp. 7–9.

Mahmudah S, Maryusman T, Arini F, dan Malkan I. Hubungan Gaya Hidup Dan Pola Makan Dengan Kejadian Hipertensi Pada Lansia Di Kelurahan Sawangan Baru. *Biomedika*, 2015, 7(2)

Malaterre A, Remize F, Poucheret P. Fruits and vegetables, as a source of nutritional compounds and phytochemicals: changes in bioactive compounds during lactic fermentation. *Food Research International*, 2018, 104: 86–99

Malhotra, S.K. (2012). Fennel. Ed. Peter K.V. Handbook of Herbs and Spices
Vol.2. Woodhead Publisher U.K

Merrills J, Fisher J. Chapter 15 - Traditional and Alternative Medicines. Pharmacy
Law and Practice (Fifth Edition). *Academic Press*, 2013. p.213-224

Moghadam, M. H., Imenshahidi, M. and Mohajeri, S. A. Antihypertensive effect
of celery seed on rat blood pressure in chronic administration', *Journal of
Medicinal Food*, 2013, 16(6), pp. 558–563.

Moher D, Liberati, Jennifer T, Douglas G, The PRISMA Group. Preferred
Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA
Statement. *Plosmedicine*. 2009, 6(7).

Mustaqimah, Sari A, Jainah. Efektivitas Konsumsi Mix Jus Seledri (Apium
Graveolens) Dan Jus Nanas (Ananas Comosus) Pada Hipertensi Di
Wilayah Puskesmas Pekauman. *Dinamika Kesehatan*, 2016, 7(2)

Nakayama, A. *et al.* A Food-Derived Flavonoid Luteolin Protects against
Angiotensin II-Induced Cardiac Remodeling. *PLOS ONE*, 2015, pp. 1–16

Neldawati, Ratnawulan, Gusnedi. Analisis Absorbansi dalam Penentuan Kadar
Flavonoid untuk Berbagai Jenis Daun Tanaman Obat. *Pillar Of Physics*,
2013, 2: 76-83,

Nengah A.N, Ummu M, Trimawati. Pengaruh Pemberian Air Rebusan Seledri
Pada Lansia Penderita Hipertensi Di Dusun Gogodalem Barat. *Jurnal
Keperawatan Komunitas*, 2014, 2(1)

Nour, V., Trandafir, I. and Cosmulescu, S. Bioactive Compounds , Antioxidant
Activity and Nutritional Quality of Different Culinary Aromatic Herbs. *Not Bot
Horti Agrobo*, 2017 45(1), pp. 179–184.

- Nuraini B.. Risk Factor Of Hypertension. *J Majority*, 2015, 4(5)
- Paramita S, Isnwardana R, Khairul M, Djalung R. Pola Penggunaan Obat Bahan Alam Sebagai Terapi Komplementer Pada Pasien Hipertensi Di Puskesmas. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2017, Vol 1(7): 367-376
- Paredes, D. *et al.* Moderate Effect of Flavonoids on Vascular and Renal Function in Spontaneously Hypertensive Rats. *Nutrients*, 2018
- Petkova V, Hadzhieva B, Nedialkov. Phytotherapeutic Approaches To Treatment And Prophylaxis In Pediatric Practice. *Pharmacia*, 2019, 66(3): 115–119
- Philip Mayer. 2009. Guidelines For Writing a Review Article. Universitas Zurich, 2009
- Prakash D, Gupta K.R. The Antioxidant Phytochemicals of Nutraceutical Importance. *The Open Nutraceuticals Journal*, 2013, 2 : 20-35
- Pramana L. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Tingkat Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Demak II. Semarang: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Muhammadiyah Semarang, 2016
- Prisma Statement. Prisma Flow Diagram. Diakses pada prisma-statement.org
- Putri A.N, Sari A.M, Eldy W, Asiatidri. Potensi Kombinasi Daun Ara Sungsang (*Asystasia Gangetica Ssp. Micrantha*) Dan Seledri (*Apium Graveolens L.*) Sebagai Alternatif Teh Herbal Anti Diabetes Mellitus. 2013, Universitas Lampung
- Riset Kesehatan Dasar. 2018. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019
- Sahetapy M, Liworngawan G.A. Respon Tanaman Seledri (*Apium Graveolens L.*) Pada Dosis Pupuk Growmore. *Jurnal Ilmiah UNKLAB*, 2013, 17(1)

Sarah, A. *et al.* Hubungan Asupan Sumber Nitric Oxide Dengan Tekanan Darah Pada Perempuan Dewasa Muda Sehat. *Jurnal Medika Udaayana*, 2019, 8(7).

Satone, B. D., Deshmukh, A. A. and Undale, V. R. Preclinical Evaluation of Antihypertensive Activity of Combination of Herbs Extract in Wistar Rats. *Research J. Pharm. and Tech*, 2020, 13(5)

Satria D. Complementary and alternative medicine. *Idea Nursing Journal*, 2013, 4(3)

Saxena M, Saxena J, Nema R, Singh D, Gupta A. Phytochemistry of Medicinal Plants. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2013, 1(6).

Setyanda Y.O, Sulastrri D, Lestari Y. Hubungan Merokok dengan Kejadian Hipertensi pada Laki-Laki Usia 35-65 Tahun di Kota Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2015, 4(2)

Siriwardhana N, Kalupahana N. S, Cekanova M, LeMieux M, Greer B. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2013, 24(4): 613–623

Siska, S. *et al.* Effect of apium graveolens extract administration on the pharmacokinetics of captopril in the plasma of rats. *Scientia Pharmaceutica*, 2018, 86(1)

Smeltzer dan Bare. 2002. Keperawatan Medikal Bedah. Jakarta. EGC.

Sohrabi, F. *et al.* The vasodilatory effect of Apium graveolens L (celery) seed in isolated rat aorta: The roles of endothelium , calcium and potassium channels. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2020, pp. 1–10.

Su, J. et al. Luteolin Ameliorates Hypertensive Vascular Remodeling through Inhibiting the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells.

Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2015

Sung, Bokyung, Chung H, Nam D.K. Role of Apigenin in Cancer Prevention via the Induction of Apoptosis and Autophagy. *Journal of Cancer Prevention*, 2016, 21(4):216–26

Sweazea, K. L. et al. Nitrate-rich fruit and vegetable supplement reduces blood pressure in normotensive healthy young males without significantly altering flow-mediated vasodilation: A randomized, double-blinded, controlled trial.

Journal of Nutrition and Metabolism, 2018

Syaifuddin, M. Penggunaan Tanaman Herbal Pada Lansia Penderita Hipertensi Di Kecamatan Gatak Kabupaten Sukoharjo. Surakarta: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah, 2013

t M, Ali V, Ahangarpour A, Moghaddam H. The Effect Of Hydro-Alcoholic Celery (Apiumgraveolens) Leaf Extract On Cardiovascular Parameters And Lipid Profile In Animal Model Of Hypertension Induced By Fructose. *APJ*, 2015, 5(3): 203-209

Tashakori-Sabzevar, F. et al. Evaluation of mechanism for antihypertensive and vasorelaxant effects of hexanic and hydroalcoholic extracts of celery seed in normotensive and hypertensive rats', *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2016, 26(5), pp. 619–626.

Thakkar S, Anklam E, Xu A, Ulberth F, Li J, Li B, Hugas M et al. Regulatory landscape of dietary supplements and herbal medicines from a global perspective. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2020, 114

Tsabang N, Yedjou C.G, Tchounwou P.B. Phytotherapy of High Blood Pressure in Three Phytogeographic Regions of Cameroon. *Pharm Anal Acta*, 2017, 8(1)

Tugasworo D. 2010. Patogenesis aterosklerosis. Semarang: BP UNDIP, 2013. p.3-14.

Wiendarlina IY. Uji Antihipertensi Campuran Ekstrak Etanol Herba Seledri dan Daun Tempuyang Sebelum dan Sesudah Purifikasi. Skripsi. Magister Ilmu Kefarmasian. Universitas Indonesia, 2010

Williamson, E. M., Liu, X. and Izzo, A. A. Trends in use , pharmacology , and clinical applications of emerging herbal nutraceuticals. 2020, pp. 1227–1240.

World Health Organization. World health statistic. France: World Health Organization, 2015

Zhu, J., Zhang, Y. and Yang, C. Protective effect of 3-n-butylphthalide against hypertensive nephropathy in spontaneously hypertensive rats. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 11(2), pp. 1448–1454.