

**UJI ANTIHIPERTENSI OBAT BC PADA TIKUS PUTIH**

**SUGIARTI**

**0606041131**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**DEPARTEMEN FARMASI**

**PROGRAM EKSTENSI**

**DEPOK**

**2008**

# **UJI ANTIHIPERTENSI OBAT BC PADA TIKUS PUTIH**

**Skripsi diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh  
gelar sarjana farmasi**

**OLEH :**

**SUGIARTI**

**0606041131**



**DEPOK**

**2008**

**SKRIPSI : UJI ANTIHIPERTENSI OBAT BC PADA TIKUS PUTIH**

**NAMA : SUGIARTI**

**NPM : 0606041131**

**SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI**

**DEPOK, DESEMBER 2008**



**Dr. RETNOSARI ANDRAJATI, MS**

**PEMBIMBING**

Tanggal Lulus Ujian Sidang Sarjana .....

Penguji I :

Penguji II :

Penguji III :

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah subhanahuwata'ala yang telah melimpahkan rahmat, nikmat dan karuniaNya hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan ucapan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Retnosari Andrajati, MS selaku pembimbing yang telah memberikan banyak bimbingan, bantuan dan masukan kepada penulis selama masa penelitian dan penyusunan skripsi, serta selaku kepala laboratorium farmakologi yang telah memberikan izin kepada penulis untuk bekerja di laboratorium farmakologi.
2. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Dr. Katrin selaku pembimbing akademis yang telah memberikan masukan dan bimbingan kepada penulis selama masa perkuliahan.
4. Seluruh dosen dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Ayah dan unmi yang senantiasa mendoakan, mendampingi dan memberi dukungan, kasih sayang, serta semangat kepada penulis selama masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi. Bang Mandar, ka' Anti, bang Aling, adik-adikku Fadli, Cece, Putri dan seluruh keluarga besar untuk semua doa dan dukungan yang diberikan.

6. Rekan-rekan kerja di laboratorium farmakologi (Netty, Rina, Rika, Pita, Asri, Echa, Agung, mba Inggit) atas seluruh dukungan dan kerjasamanya selama masa penelitian, serta pak Hadison dan pak Surya atas segala bantuan yang diberikan.

7. Sahabat-sahabatku (Pipit, Vda, Esty, Toto, Tri, Irvan ), dan seluruh teman-teman Ekstensi Farmasi 2006 atas dukungan dan kebersamaan selama ini.

8. Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun sebagai proses penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat khususnya dalam bidang ilmu pengetahuan.

Penulis

2008

## ABSTRAK

Obat BC telah dipasarkan sebagai suplemen herbal yang memiliki efek menjaga sirkulasi darah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian obat BC secara oral pada tekanan darah arteri rata-rata (TDAR) tikus jantan dan betina. Tikus dibagi dalam 8 kelompok, 4 kelompok jantan dan 4 kelompok betina, serta tiap kelompok terdiri atas 5 ekor tikus. Semua kelompok tikus diinduksi hipertensi selama 4 minggu dengan pemberian NaCl 3.75 g/kg berat badan secara oral, kecuali kelompok kontrol. Pada minggu ketiga induksi hipertensi, selama 14 hari 2 kelompok tikus jantan dan betina diberikan obat BC secara oral, dosis yang digunakan adalah 61.092 mg/200 g berat badan (Dosis 1), 122.184 mg/200 g berat badan (Dosis 2) dengan pelarut CMC (*Carboxy Methyl Cellulose*) 0,5 %. Kelompok lainnya hanya diberi pelarut CMC 0,5%. Tekanan darah arteri rata-rata (TDAR) diukur dengan metode langsung menggunakan manometer air raksa.

Pada tikus jantan dosis 1 menurunkan TDAR sebesar 33,2 mmHg dan dosis 2 menurunkan TDAR sebesar 48 mmHg. Pada tikus betina dosis 1 menurunkan TDAR sebesar 30 mmHg dan dosis 2 menurunkan TDAR sebesar 35,6 mmHg. Obat BC dapat menurunkan TDAR

Kata kunci : Antihipertensi, Tikus Putih, Tekanan Darah

xi + 88 hlm ; gbr. ; tab. ; lamp.

Bibliografi : 30 (1952-2008)

## ABSTRACT

BC drug is already on the market as herbal supplement, which effect is to maintain blood circulation. The aim of this study is to examine the effects of orally administered BC drug on white male and female rats mean arterial blood pressure (MAP). Rats were grouped in 8 groups, 4 groups of male rats and 4 groups of female rats, and each group consisting of five rats. All groups of rats were induced hypertension for 4 weeks with NaCl 3,75 g/kg body weight by orally administered, except control groups. On the third week of induced hypertension, for 14 days 2 groups of male and female rats are orally administered with BC drug, the dosages of BC drug were 61.092 mg/200 g body weight (Dose 1), 122.184 mg/200 g body weight (Dose 2) dissolved in CMC 0,5% (*Carboxy Methyl Cellulose*). The other groups are orally administered with CMC 0,5% as comparative groups. Rats mean arterial blood pressure (MAP) was measured with direct method using mercury manometer.

On white male rat, BC drug dose 1 can reduce MAP 33,2 mmHg and dose 2 reduce MAP 48 mmHg. On white female rat, BC drug dose 1 can reduce MAP 30 mmHg and dose 2 reduce MAP 35,6 mmHg. BC drug can reduce white rat MAP.

Keywords : Antihypertension; white rat ; blood pressure

xi + 88 pages; figures; tables; appendix

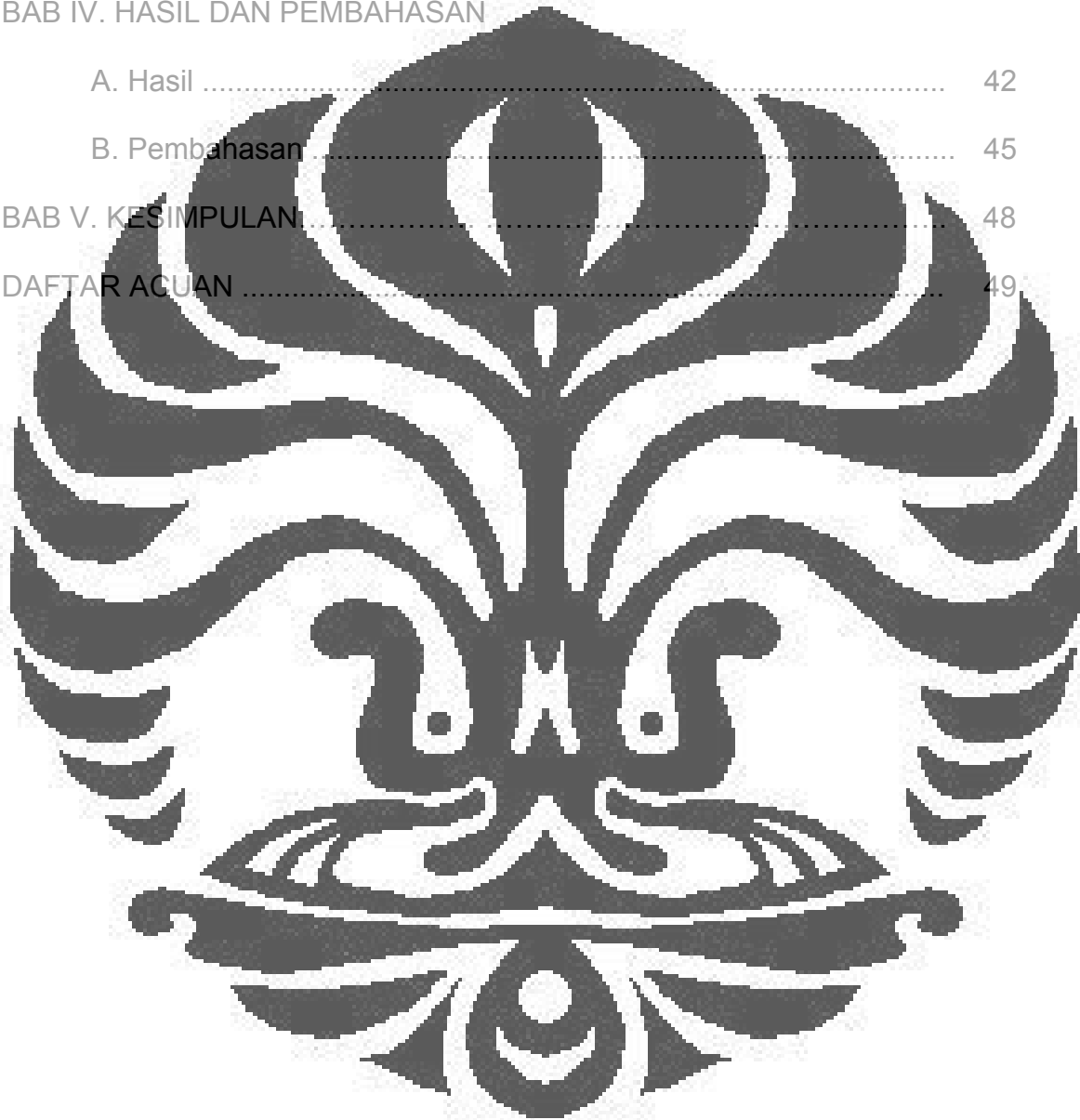
Bibliography : 30 (1952-2008)

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	i
ABSTRAK .....	iii
ABSTRACT .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Tujuan Penelitian .....	2
C. Hipotesis .....	2
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	3
A. Kandungan Kimia Obat BC .....	3
B. Hipertensi .....	16
C. Pengobatan Hipertensi .....	19
D. Percobaan Hipertensi .....	30
E. Peranan Garam dalam Hipertensi .....	32
F. Pengukuran Tekanan Darah pada Hewan .....	33
G. Metode Pengukuran Tekanan Darah Secara Langsung .....	33
<b>BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA</b>	



A. Tempat dan Waktu Penelitian .....	34
B. Alat dan Bahan.....	34
C. Metode Kerja .....	35
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil .....	42
B. Pembahasan .....	45
BAB V. KESIMPULAN .....	48
DAFTAR ACUAN .....	49



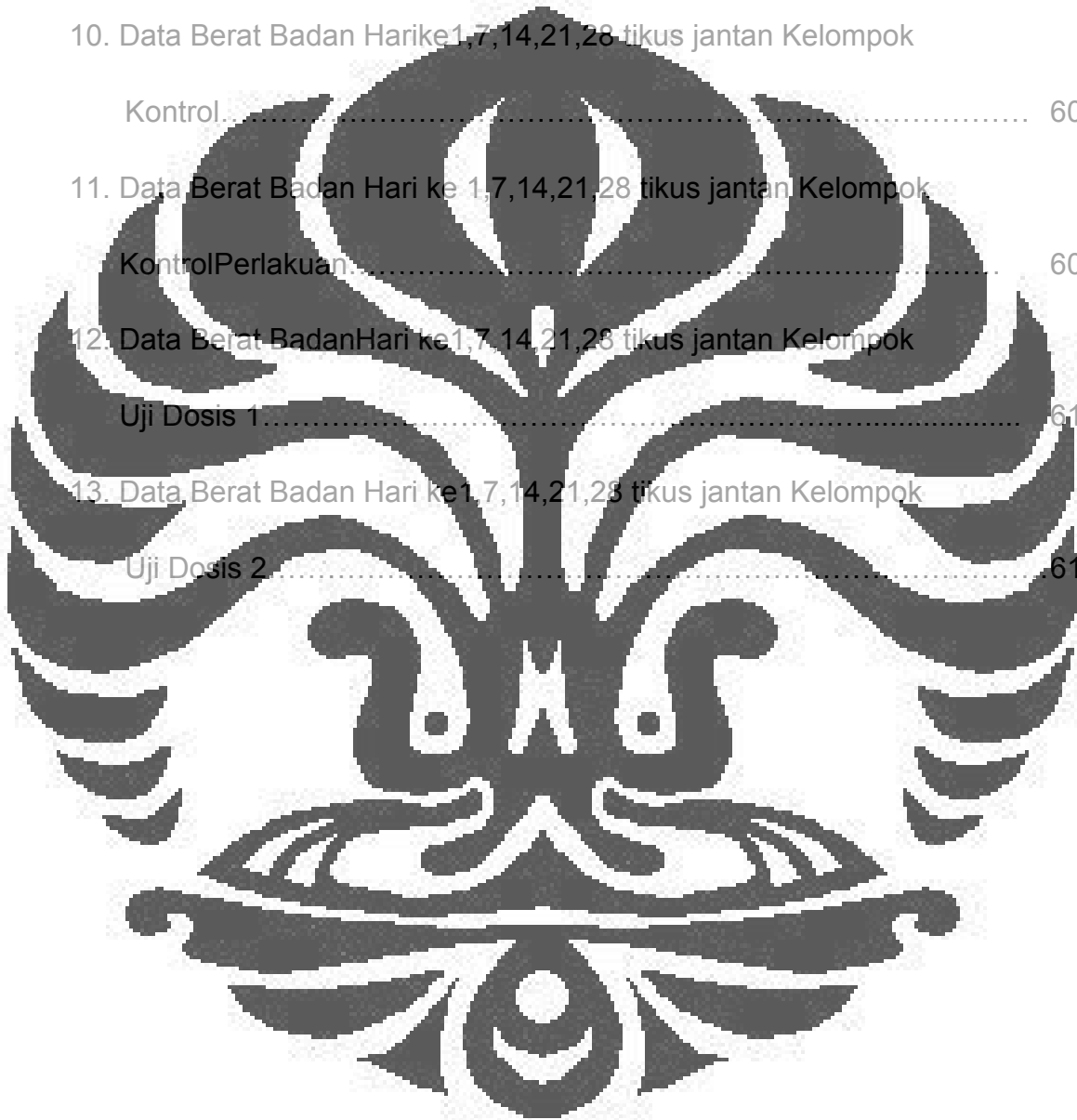
## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Grafik Rata- Rata Berat Badan Tikus Putih Betina Tiap Kelompok Perlakuan Pada Hari ke 1,7,14,21,28.....	54
2. Grafik Rata- Rata Berat Badan Tikus Putih Jantan Tiap Kelompok Perlakuan Pada Hari ke 1,7,14,21,28.....	54
3. Diagram Batang Rata-Rata TDAR Tikus Putih Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan.....	55
4. Diagram Batang Rata-Rata TDAR Tikus Putih Betina Pada Tiap Kelompok Perlakuan.....	55
5. Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata (TDAR) menggunakan Manometer Air Raksa.....	56

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi tekanan darah orang dewasa berdasarkan <i>The seventh Joint National Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)</i> .....	16
2. Perlakuan pada tiap kelompok.....	38
3. Data Tekanan Darah Arteri Rata-Rata(TDAR) Pada Tikus jantan.....	42
4. Data Tekanan Darah Arteri Rata-Rata(TDAR) Pada Tikus betina.....	43
5. Perbedaan Rata-Rata Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Kelompok Uji Terhadap Kelompok Kontrol Perlakuan.....	43
6. Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus betina Kelompok Kontrol.....	58
7. Data Berat Badan Hari ke 1,7,14,21,28 tikus betina Kelompok Kontrol Perlakuan.....	58
8. Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus betina Kelompok Uji Dosis 1.....	59

9. Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus betina Kelompok	
Uji Dosis 2.....	59
10. Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus jantan Kelompok	
Kontrol.....	60
11. Data Berat Badan Hari ke 1,7,14,21,28 tikus jantan Kelompok	
KontrolPerlakuan.....	60
12. Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus jantan Kelompok	
Uji Dosis 1.....	61
13. Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus jantan Kelompok	
Uji Dosis 2.....	61



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Uji Normalitas Menurut Shapiro_wilk Terhadap Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus Putih Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan .....	63
2. Uji Homogenitas Varians Menurut Levene Terhadap Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus putih Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan .....	65
3. Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Data Pengukuran Tekanan Darah Rata-Rata Tikus Putih Jantan pada 4 Kelompok Perlakuan...	67
4. Uji Beda Nyata Terkecil Terhadap Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus putih Jantan Pada 4 Kelompok Perlakuan.....	69
5. Uji Normalitas Menurut Shapiro_wilk Terhadap Data Pengukuran	

Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus Putih Betina Pada Tiap

Kelompok Perlakuan ..... 71

6. Uji Homogenitas Varians Menurut Levene Terhadap Data

Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus putih Betina  
Pada Tiap Kelompok Perlakuan ..... 73

7. Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Data Pengukuran Tekanan

Darah Rata-Rata Tikus Putih Betina pada 4 Kelompok Perlakuan..... 75

8. Uji Beda Nyata Terkecil Terhadap Pengukuran Tekanan Darah

Arteri Rata-Rata Tikus putih Betina Pada 4 Kelompok Perlakuan..... 77

9. Uji Normalitas Menurut Shapiro\_wilk Terhadap Data Pengukuran

Berat Badan Tikus Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan..... 79

10. Uji Homogenitas Varians Menurut Levene Terhadap Data Pengukuran

Berat Badan Tikus Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan..... 81

11. Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Data Pengukuran Berat

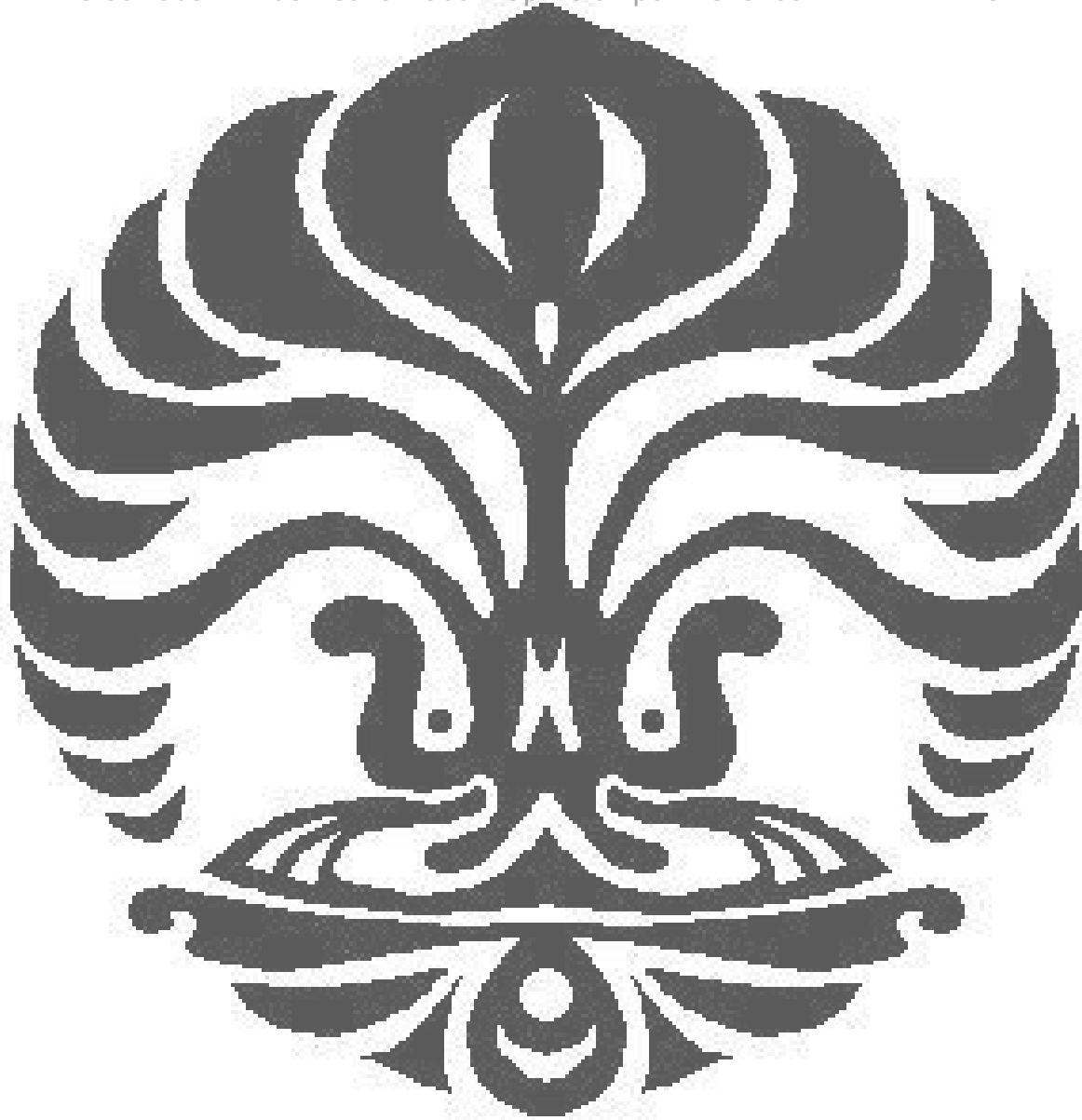
Badan Tikus Jantan pada 4 Kelompok Perlakuan..... 83

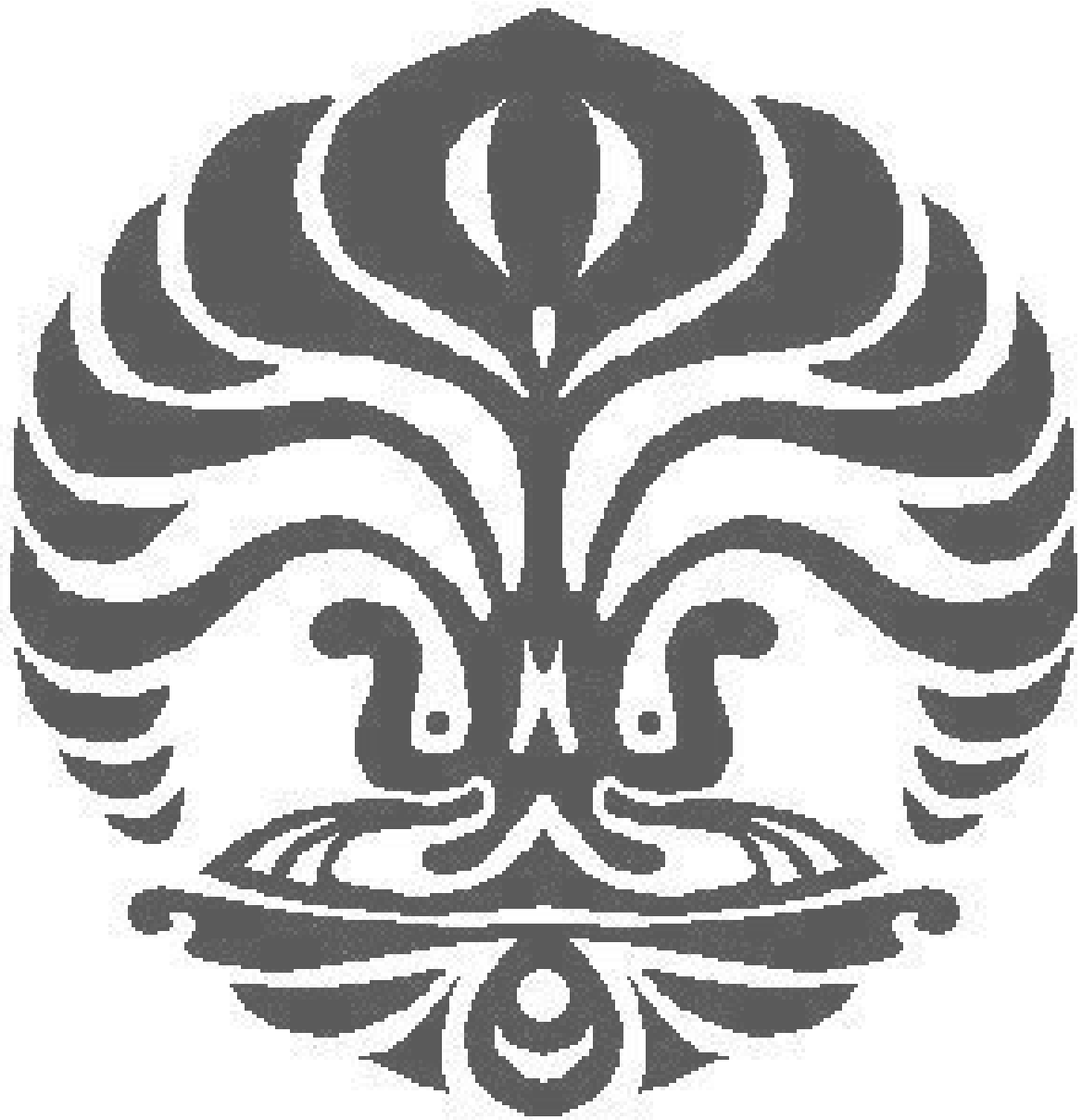
12. Uji Normalitas Menurut Shapiro\_wilk Terhadap Data Pengukuran

Berat Badan Tikus Betina Pada Tiap Kelompok Perlakuan..... 85

13. Uji Homogenitas Varians Menurut Levene Terhadap Data Pengukuran

Berat Badan Tikus Betina Pada Tiap Kelompok Perlakuan..... 87







# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Hipertensi adalah salah satu penyebab kematian nomor satu secara global. Komplikasi pembuluh darah yang disebabkan hipertensi dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, infark (penyumbatan pembuluh darah yang menyebabkan kerusakan jaringan) jantung, stroke, dan gagal ginjal. Komplikasi pada organ tubuh menyebabkan angka kematian yang tinggi. Gangguan kerja organ selain menyebabkan penderita, keluarga dan negara harus mengeluarkan lebih banyak biaya pengobatan dan perawatan, tentu pula menurunkan kualitas hidup penderita (1).

Prevalensi hipertensi di Indonesia diperkirakan mencapai 17-21% dari populasi, dan kebanyakan tidak terdeteksi karena malarusia dapat saja mengalami gangguan hipertensi tanpa merasakan gangguan atau gejalanya. Menurut WHO, dari 50% penderita hipertensi yang terdeteksi, hanya 25% mendapat pengobatan, dan hanya 12,5% dapat diobati dengan baik (2).

Untuk menurunkan prevalensi maka dilakukan upaya perbaikan kesehatan berupa pencegahan dan pengobatan penyakit hipertensi dengan terapi non farmakologi ataupun terapi farmakologi. Terapi non farmakologi berupa modifikasi gaya hidup, sehingga dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular. Terapi farmakologi berupa penggunaan obat-obat modern maupun obat tradisional.

Obat tradisional memiliki beberapa kelebihan yaitu memiliki efek samping yang relatif rendah, efek samping mendukung, dan efek farmakologi yang lebih dari satu (3). Obat BC telah dipasarkan sebagai suplemen herbal yang memiliki efek menjaga sirkulasi darah. Kandungan obat BC : *extractum crataegi folium cum flos* (ekstrak daun dan bunga crataegi), *extractum melissae folium* (ekstrak daun melissa), *extractum ginkgo bilobae folium* (ekstrak daun ginkgo), *alii sativi bulbis oil* (minyak bulbis bawang putih), *extractum morindae citrifoliae fructus* (ekstrak buah mengkudu), dan vitamin E (4).

## **B. Tujuan**

Untuk mengetahui efek obat BC terhadap tekanan darah tikus putih jantan dan betina.

## **C. Hipotesis**

Obat BC dapat menurunkan tekanan darah pada tikus putih yang dibuat hipertensi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Kandungan Obat BC

Setiap kapsul lunak obat BC mengandung (4):

<i>Extractum crataegi folium cum flos</i>	50 mg
<i>Extractum melissae folium</i>	10 mg
<i>Extractum ginkgo bilobae folium</i>	5 mg
<i>Alisativi hulbus oil</i>	150 mg
<i>Extractum morindae citrifoliae fructus</i>	30 mg
vitamin E alamiah	30 iu

#### 1. *Crataegus oxyacantha*

##### a. Klasifikasi (5,6,7)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Sub kelas	: Rosidae
Ordo	: Rosales

Famili : Rosaceae  
Genus : Crataegus  
Spesies : *Crataegus oxyacantha*

b. Kandungan Kimia(8)

Kandungan kimia daun dan bunga crataegi adalah flavonoid (lebih dari 2%) seperti vitexin-2-rannosida, asetilvitexin-2-rannosida, hiperosida, vitexin dan rutin, prosianidin; triterpen seperti asam ursolat, asam oleanolat dan asam krategolat; asam fenolat seperti asam klorogenat dan asam kafeat; senyawa amin seperti kolin; xantin; dan mineral (terutama garam kalium).

c. Indikasi(9)

Ekstrak dari daun dan bunga *Crataegus monogyna* dan *C. oxyacantha* direkomendasikan untuk pengobatan gagal jantung ringan kelas II (klasifikasi oleh New York heart association).

d. Uji pre-klinik dan klinik(8,9,10)

Efek dari ekstrak daun dan bunga crataegi yang telah dilaporkan pada hewan coba yaitu efek inotropik positif, vasodilatasi, dan meningkatkan aliran darah koroner. Ekstrak daun dan bunga crataegi memiliki efek antiaritmia, yang telah dibuktikan melalui



percobaan iskemia reperfusi, namun pada beberapa percobaan terbaru ekstrak daun dan bunga crataegi justru memperburuk aritmia dan tidak menyebabkan perubahan pada aliran darah koroner. Efek inotropik positif langsung telah diamati pada eksplan miokardium ventrikel kiri dari pasien gagal jantung, efek ini sama dengan efek dari glikosida digitalis. Flavonoid dan prosianidin dari ekstrak daun dan bunga tanaman *C. oxyacantha* merelaksasi tonus vaskular atau meningkatkan produksi *cyclic-GMP* pada aorta tikus. Pada uji in vitro ditunjukkan bahwa ekstrak daun dan bunga crataegi memiliki efek sebagai penghambat ACE (*angiotensin converting enzyme*). Ekstrak daun dan bunga crataegi telah teruji secara klinik untuk penyakit gagal jantung ringan kelas II (klasifikasi oleh New York heart association).

e. Dosis dan sediaan (8)

Dosis dan sediaan yang digunakan adalah ekstrak cair daun dan bunga crataegi 0,5-2,0 g setiap hari atau ekstrak kering daun dan bunga crataegi 50-300mg, 3 kali sehari.

## 2. *Melissa officinalis*

### a. Klasifikasi (5, 6)

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Dicotyledoneae  
Ordo : Solanales (Tubiflorae)  
Famili : Lamiaceae (Labiatae)  
Genus : *Melissa*  
Spesies : *Melissa officinalis*

### b. Kandungan kimia (8)

Kandungan utama daun melissa adalah minyak esensial (0,06-0,375%) mengandung aldehid monoterpen, terutama geraniol (sital a), nerol (sital b) dan sitronelal; flavonoid yaitu glikosida luteolin, kuersetin, apigenin dan kaempferol; glikosida monoterpen; fenilpropanoid asam kafeat, asam klorogenat, asam rosmarinat, triterpen yaitu asam ursolat dan oleanolat.

### c. Indikasi (8)

Ekstrak daun mellisa digunakan untuk mengatasi ketegangan, kegelisahan, iritabilitas; pengobatan simptomatik

pada penyakit sistem pencernaan seperti *spasme minor*. Ekstrak daun melissa digunakan secara topikal pada pengobatan penyakit herpes.

d. Uji pre-klinik dan klinik(8)

Pada uji in vitro minyak essensial daun melissa menunjukkan aktivitas antispasmodik, antimikroba (bakteri, *filamentous fungi* dan *yeast*); ekstrak daun melissa menunjukkan aktivitas antivirus (*Newcastle disease virus, influenza virus, myxovirus, dan herpes simplex virus*), aktivitas antioksidan; asam rosmarinat menunjukkan aktivitas antiinflamasi.

Pada uji in vivo ekstrak *lyophilised hydroethanolic* daun melissa menunjukkan efek sedatif; asam rosmarinat menunjukkan efek antiinflamasi pada tikus yang diinduksi dengan karagenan; ekstrak etanol encer daun melissa menunjukkan aktivitas ulserogenik. Ekstrak daun melissa telah teruji secara klinik untuk pengobatan penyakit *herpes simplex labialis*.

e. Dosis dan sediaan (8)

Dosis untuk penggunaan oral adalah 2-3 g daun melissa yang dibuat dalam bentuk infus, digunakan 2 hingga 3 kali sehari. Sediaan yang digunakan untuk penggunaan topikal adalah dalam

bentuk krim yang mengandung ekstrak cair daun melissa, penggunaannya 2 hingga 4 kali sehari.

### 3. *Ginkgo biloba*

#### a. Klasifikasi (5,6)

Kingdom : Plantae  
Divisi : Ginkgophyta  
Sub divisi : Ginkgospermae  
Kelas : Ginkgoopsida  
Ordo : Ginkgoales  
Famili : Ginkgoaceae  
Genus : Ginkgo  
Spesies : *Ginkgo biloba*

#### b. Kandungan kimia (8)

Kandungan kimia daun ginkgo biloba yang khas adalah terpen dan flavonoid. Terpen utama adalah seskuiterpen trilakton bilabolida dan diterpen trilakton yang disebut ginkgolida (A,B,C dan J). Flavonoid utama adalah mono-, di- dan triglikosida dari flavonol kuersetin, kaemferol dan isorhamnetin. Flavonoid lain adalah biflavon (khususnya amentoflavon dan derivat metilasi),



monomer flavan-3-ols ( seperti (+)-katekin, (-)-epikatekin, (-)-epigalokatekin , (+)galokatekin ).

c. Indikasi (9)

Ekstrak daun ginkgo direkomendasikan terutama untuk pengobatan demensia (misalnya penyakit Alzheimer), penyakit vaskular perifer (misalnya *intermittent claudication*), dan masalah *neurosensory* (misalnya tinnitus).

d. Uji pre-klinik dan klinik (8,9)

Pemberian ekstrak daun ginkgo pada uji in vivo menunjukkan efek pada SSP, kardiovaskular, dan *neurosensory*. Efek ini berhubungan dengan *platelet activating factor antagonisme* dari ginkgolida; aktivitas antioksidan dan *free-radical scavenging* dari flavonoids. Ekstrak daun ginkgo telah teruji secara klinis untuk pengobatan penyakit demensia.

e. Dosis dan sediaan (8)

Ekstrak kering ginkgo terstandarisasi sebanyak 120-240 mg yang dibagi dalam 2-3 dosis perhari.

#### 4. *Allium sativum*

##### a. Klasifikasi (5,6,7)

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Monocotyledoneae  
Ordo : Liliales  
Famili : Liliaceae  
Genus : *Allium*  
Spesies : *Allium sativum*

##### b. Kandungan kimia (8)

Serbuk ali sativa bulbous mengandung sekitar 1% aliin [(+)-s-alil-L-sistein sulfoksida] sebagai sulfur utama yang mengandung asam amino, (+) s-metil-L-sistein sulfoksida, gamma-L-glutamil peptida, s-alil-sistein (SAC), asam amino, steroid, dan adenosin. Enzim aliinase akan mengkonversi aliin menjadi allicin (1mg aliin equivalent dengan 0,45mg allicin).

c. Indikasi (8,11)

Allii sativi bulbus digunakan untuk profilaksis aterosklerosis, hipertensi, infeksi saluran pernapasan atas, *gastric ulcer*.

d. Uji pre-klinik dan klinik (8,12)

Pada uji in vitro ekstrak bawang putih menunjukkan efek penurun lemak dan antiaterogenik (menghambat biosintesis kolesterol), efek pada resistensi vaskular, efek fibrinolisis, efek agregasi platelet yang merupakan efek dari diallil disulfida dan diallil tri-sulfida, efek antioksidan merupakan efek dari allicin. Bawang putih segar dapat mengaktifasi sintesis NO (Nitrat Oksida), yang ditunjukkan pada trombosit, yang berasal dari sukarelawan yang telah mengkonsumsi dosis tunggal 4 g bawang putih segar.

Pada uji in vivo bawang putih menunjukkan efek penurunan lemak dan antiaterogenik, efek antihipertensi, antiviral, antihepatotoksik, dan menghambat pertumbuhan tumor.

Pada beberapa uji klinik ditunjukkan bahwa bawang putih dapat menurunkan tekanan darah.

e. Dosis dan sediaan (8)

Dosis yang digunakan adalah 3-5 mg allicin perhari (ekivalen dengan 6-10 mg alliin); 1 siung bawang putih atau 0,5-1 g serbuk kering bawang putih perhari.

5. *Morinda citrifolia*

a. Klasifikasi (5,6,7)

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub divisi : Angiospermae  
Kelas : Dicotyledoneae  
Ordo : Rubiales  
Famili : Rubiaceae  
Genus : *Morinda*  
Species : *Morinda citrifolia*

b. Kandungan kimia (13,14)

*Morinda citrifolia* mengandung antrakuinon, alizarin, asam ursolat, asam kaproat, asam rubiklorat, beta-sitosterol, asperulosida, deasetilasperulosida, polisakarida, nordamnakantol, morindin-6-primeverosida.

### c. Indikasi

Buah mengkudu dapat digunakan untuk pengobatan penyakit diabetes, demam, sakit perut (15). Beberapa publikasi menyatakan bahwa buah mengkudu berkhasiat untuk mengobati aterosklerosis, diabetes, hipertensi, radang tenggorokan, batuk, serta mencegah penyerapan lemak dan melancarkan air seni (13).

### d. Uji pre-klinik dan klinik

Estrak etanol buah mengkudu menunjukkan aktivitas antimikroba yang bermakna (15). Jus mengkudu yang diberikan pada tikus menunjukkan aktivitas antikanker (16). Ekstrak buah mengkudu menurunkan kadar glukosa serum tikus pada model toleransi glukosa, namun tidak bermakna secara statistik. Pada uji menggunakan mencit diabetes yang diinduksi dengan aloksan, ekstrak buah mengkudu menunjukkan aktivitas antidiabetes pada dosis 500 dan 1000 mg/kg bb secara bermakna (17). Ekstrak buah mengkudu dapat meningkatkan waktu perdarahan, waktu koagulasi, dan dapat menghambat agregasi platelet secara bermakna (18). Jus buah mengkudu memiliki efek sebagai ACE inhibitor, sehingga dapat menurunkan tekanan darah (19). Dari uji klinik yang dilakukan di Indonesia ramuan buah mengkudu dan

daun kumis kucing dapat menurunkan tekanan darah yang dilakukan pada 43 pasien hipertensi (20).

e. Dosis dan sediaan (21)

Dosis yang digunakan adalah 1,2 g *Morinda citrifolia* dalam bentuk ekstrak kering atau cair yang setara dengan 100 g jus buah *Morinda citrifolia*.

6. Vitamin E alamiah(22)

$\alpha$ -Tocopherol merupakan antioksidan alami, yang menghambat pelepasan dan agregasi platelet. Efek vitamin E berkaitan dengan reduksi pada aktivitas siklooksigenase platelet dan menghambat pembentukan peroksida lemak. Vitamin E secara signifikan mempengaruhi laju proliferasi sel kanker dan memberikan respon pada kemoterapi kanker. Vitamin E secara *in vitro*, telah menunjukkan peningkatan efek sitotoksik dari beberapa antikanker, misalnya 5-fluorouracil, doxorubicin, vinkristin, dacarbazine, cisplatin, dan tamoxifen.

Suplemen makanan dengan vitamin E dipercaya mempunyai peranan penting pada pengobatan penyakit tromboemboli, terutama jika diberikan bersama dengan penghambat agregasi platelet.

Vitamin E telah banyak dipublikasikan sebagai salah satu dari beberapa antioksidan yang dapat digunakan pada penanganan berbagai macam penyakit, yaitu penyakit kardiovaskular. Vitamin E digunakan pada pasien yang defisiensi misalnya pada pasien dengan gangguan absorpsi lemak dan pada bayi premature. Gejala defisiensi pada manusia tidak diketahui, sedangkan gejala yang terjadi akibat vitamin E berlebih adalah perdarahan hebat, terutama pada saat diberikan bersama dengan aspirin dan obat *anticoagulation* lainnya.



## B. Hipertensi (23)

### 1. Definisi

Hipertensi merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan kronik tekanan darah arteri. Hipertensi diklasifikasikan berdasarkan peningkatan tekanan darah, klasifikasi ini dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah orang dewasa berdasarkan *The seventh Joint National Committee on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)*

Klasifikasi	Tekanan Darah	
Tekanan Darah	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	dan <80
Prehipertensi	120-139	atau 80-89
Hipertensi Tahap 1	140-159	atau 90-99
Hipertensi Tahap 2	≥160	atau ≥100

Hipertensi sistolik adalah hipertensi dengan nilai tekanan darah diastolik <90 mmHg dan tekanan darah sistolik ≥140mmHg. Krisis hipertensi adalah hipertensi dengan nilai tekanan darah >180/120mmHg, yang dapat dikategorikan sebagai *Hypertensive emergency* (peningkatan tekanan darah yang ekstrim dengan kerusakan organ target secara akut) atau *Hypertensive urgency*



(peningkatan tekanan darah yang ekstrim tanpa luka organ target). Hipertensi lainnya yaitu hipertensi esensial yang terjadi pada sebagian besar kasus hipertensi, selain itu ada juga hipertensi sekunder yang jumlahnya <10 % kasus hipertensi.

## 2. Patofisiologi (23)

Penyebab hipertensi primer (hipertensi esensial) belum diketahui pasti bagaimana mekanisme patofisiologinya, sedangkan peningkatan tekanan darah pada hipertensi sekunder disebabkan oleh kondisi spesifik.

Kondisi lain yang dapat menimbulkan hipertensi sekunder adalah *pheochromocytoma*, *Cushing's syndrome*, *hyperthyroidism*, *hyperparathyroidism*, *primary aldosteronism*, kehamilan, *obstructive sleep apnea*, and *coarctation of the aorta*. Beberapa obat dapat juga meningkatkan tekanan darah yaitu kortikosteroid, estrogen, NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), amfetamin, sibutramin, siklosporin, tacrolimus, eritropoetin, and venlafaxin.

Banyak faktor berperan terhadap perkembangan hipertensi primer, yaitu :

- a. Abnormalitas humoral meliputi sistem rennin-angiotensin- aldosteron (RAS), *hormone natriuretic*, atau hiperinsulinemia.

- 
- b. Gangguan patologis pada *Central nervous system* (CNS), serabut syaraf otonom, reseptor adrenergik, baroreseptor.
  - c. Abnormalitas pada ginjal atau jaringan yang memproses autoregulator untuk sekresi natrium, volum plasma, dan konstriksi arteriolar.
  - d. Defisiensi sintesis lokal zat vasodilasi pada endothelium vaskular, seperti prostasiklin, bradikinin, dan oksida nitrat, atau peningkatan dalam produksi zat vasokonstriksi seperti angiotensin II dan endotelin I.
  - e. Konsumsi natrium yang tinggi dan peningkatan sirkulasi hormon natriuretik yang menghambat pengangkutan natrium intraselular, menghasilkan peningkatan reaktivitas vaskular dan peningkatan tekanan darah.
  - f. Peningkatan konsentrasi kalsium intraselular, sehingga terjadi perubahan fungsi otot polos dan peningkatan tekanan perifer pembuluh darah.

Penyebab utama kematian pada penderita hipertensi adalah kejadian serebrovaskular, kardiovaskular, dan gagal ginjal. Penyebab terjadinya kematian yang lebih cepat berkaitan dengan tingginya peningkatan tekanan darah.

### 3. Manifestasi Klinik

Pasien hipertensi primer yang tidak mengalami komplikasi, pada awal penyakit tidak mengalami gejala (asimptomatik). Keluhan pasien hipertensi sekunder adalah gejala yang berasal dari penyakit penyebab. Pasien dengan *pheochromocytoma* dapat mengalami sakit kepala *paroxysmal*, berkeringat, takikardi, palpitasi, dan hipotensi ortostatik. Pasien dengan *primary aldosteronism* dapat mengalami gejala hipokalemia berupa kelemahan dan kejang otot.

### C. Pengobatan Hipertensi (23)

#### 1. Terapi Nonfarmakologi

Semua pasien prehipertensi dan hipertensi harus melakukan modifikasi gaya hidup, yaitu menurunkan berat badan jika kelebihan berat badan, mengikuti perencanaan makan menurut DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), mengurangi konsumsi natrium  $\leq 2,4$  g/hari (6 g/hari natrium klorida), melakukan aktivitas fisik, mengonsumsi alkohol tidak berlebihan ( $\leq 1$  oz etanol/hari), dan berhenti merokok.

## 2. Terapi farmakologi

Pemilihan obat pada awal terapi tergantung pada derajat tingginya tekanan darah dan adanya indikasi penyerta. Sebagian besar pasien hipertensi tahap 1 diberikan terapi awal dengan diuretik tiazid. Pasien tahap 2, secara umum diberikan terapi kombinasi, dengan 1 obat golongan diuretik tiazid jika tidak ada kontraindikasi. Obat-obat yang biasa dikombinasikan dengan tiazid adalah penghambat ACE (*angiotensin converting enzyme*), ARB, penghambat  $\beta$ .

### a. Diuretik

Tiazid adalah diuretik yang merupakan pilihan utama pada pengobatan hipertensi, dan semuanya obat golongan tiazid sama efektif dalam menurunkan tekanan darah. Tiazid merupakan diuretik yang paling efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien dengan fungsi renal yang memadai (nilai GFR >30ml/menit). Jika terjadi penurunan fungsi ginjal, maka terjadi akumulasi natrium dan cairan, sehingga dibutuhkan penggunaan diuretik loop kuat untuk melawan efek peningkatan volume dan natrium pada tekanan darah arteri.

Diuretik hemat kalium mempunyai efek antihipertensi yang lemah pada penggunaan tunggal, tetapi memberikan efek hipotensif aditif pada saat dikombinasi dengan tiazid dan diuretik loop. Diuretik

hemat kalium dapat menetralkan kehilangan kalium dan magnesium oleh diuretik lain. Antagonis aldosteron juga merupakan diuretik hemat kalium, tetapi mempunyai efek antihipertensi yang lebih kuat dengan onset aksi yang lambat.

Diuretik menurunkan tekanan darah melalui diuresis secara akut. Penurunan volume plasma dan stroke volume berkaitan dengan diuresis yang menurunkan curah jantung dan akibatnya terjadi penurunan tekanan darah. Penurunan awal pada curah jantung menyebabkan peningkatan tekanan perifer pembuluh darah. Dengan terapi diuretik kronik, volume cairan ekstrasel dan volume plasma dapat kembali hampir ke level sebelumnya, dan tekanan perifer pembuluh darah dapat turun sampai dibawah nilai sebelumnya. Penurunan tekanan perifer pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya efek hipotensi jangka panjang.

Tiazid menurunkan tekanan darah melalui perpindahan natrium dan air dari dinding arteriolar, yang berperan dalam menurunkan tekanan perifer pembuluh darah. Pada saat diuretik dikombinasi dengan obat antihipertensi lain, efek hipotensif aditif biasanya diamati karena mekanisme aksi berbeda.

Efek samping tiazid yaitu hipokalemia, hipomagnesia, hiperkalemia, hiperurikemia, hiperlipidemia, disfungsi seksual.

Hipokalemia dan hipomagnesia dapat menyebabkan kelelahan otot dan kejang. Aritmia juga dapat terjadi, khususnya pada pasien dengan hipertropi ventrikel kiri dan pasien penyakit jantung iskemik. Terapi tiazid dosis rendah (misalnya 25 mg hidroklorotiazid atau 12,5 mg klorotalidon setiap hari) jarang menyebabkan gangguan elektrolit.

Diuretik hemat kalium dapat menyebabkan hiperkalemia, khususnya pada pasien dengan penyakit ginjal kronik atau diabetes, dan pada pasien yang mendapatkan pengobatan bersama dengan ACE (Angiotensin-Converting Enzim) inhibitor, ARB (Angiotensin Receptor Blocker), NSAID, atau suplemen kalium. Eplerenone dapat meningkatkan risiko hiperkalemia dan kontraindikasi pada pasien dengan gangguan fungsi renal atau diabetes tipe 2 dengan proteinuria. Spironolakton dapat menyebabkan ginekomastia pada >10% pasien, tetapi efek ini jarang terjadi dengan eplerenone.

#### b. Angiotensin-Converting Enzim inhibitor

Angiotensin-converting enzim (ACE) memfasilitasi pembuatan angiotensin II, yang mempunyai peranan utama pada regulasi tekanan darah arteri. Angiotensin-converting enzim didistribusikan ke sebagian besar jaringan dan terdapat pada beberapa tipe sel yang berbeda, tetapi lokasi utamanya pada sel endotelial. Oleh

karena itu, tempat utama penghasil angiotensin II adalah pembuluh darah, bukan di ginjal.

*Angiotensin-converting enzim* inhibitor menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II mempunyai sifat vasokonstriktor kuat dan merangsang sekresi aldosteron. *Angiotensin-converting enzim* inhibitor juga menghambat degradasi dari bradikinin dan menstimulasi sintesis zat vasodilatasi lain yaitu prostaglandin E<sub>2</sub> dan prostasiklin.

Dosis awal pemberian ACE inhibitor harus rendah dan peningkatan dosis dilakukan secara perlahan. Hipotensi akut dapat terjadi pada onset terapi ACE inhibitor, khususnya pada pasien yang kekurangan natrium atau volume cairan, pada pasien yang mengalami kekambuhan gagal jantung, orang yang sangat tua, atau penggunaan bersama vasodilator maupun diuretik. Pasien dengan faktor resiko ini harus memulai dengan dosis setengah dari normal diikuti dengan peningkatan dosis secara perlahan (misalnya dalam interval 6 minggu).

Dosis ACE inhibitor yang biasanya diberikan untuk pengobatan hipertensi adalah sekali sehari, kecuali kaptopril yang biasanya diberikan 2 atau 3 kali sehari. Absorpsi kaptopril (bukan enalapril

atau lisinopril) menurun sebanyak 30-40% pada saat diberikan bersamaan dengan makanan.

*Angiotensin converting enzyme* inhibitor dapat menurunkan aldosteron dan meningkatkan konsentrasi kalium serum. Hiperkalemia terjadi terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronik atau diabetes serta pada pasien yang mendapatkan terapi ARB, NSAID, suplemen kalium, atau diuretik hemat kalium.

Efek samping yang paling serius dari ACE inhibitor adalah neutropenia dan agranulositosis, proteinuria, glomerulonefritis, dan gagal ginjal akut; efek ini terjadi kurang dari 1% pasien. Konsentrasi serum kreatinin seringkali meningkat, tetapi peningkatannya sedang. Terapi ACE inhibitor harus dihentikan atau dosis diturunkan, jika terjadi peningkatan serum kreatinin dalam jumlah besar.

Angioedema adalah komplikasi serius yang terjadi pada pasien yang mendapatkan terapi ACE inhibitor, efek ini terjadi kurang dari 2% pasien, efek tersebut berupa terjadinya pembengkakan bibir dan lidah serta kemungkinan terjadinya kesulitan bernapas. Langkah awal penanganan angioedema yaitu dengan menghentikan terapi, dan pada beberapa pasien membutuhkan pengobatan dan intubasi emergensi. Efek terapi ACE inhibitor yang terjadi pada lebih dari 20% pasien yaitu batuk kering kronik. Efek ini berkaitan dengan



penghambatan perusakan bradikinin. Jika ACE inhibitor diindikasikan karena adanya penyakit penyerta, harus diganti dengan ARB.

*Angiotensin-converting enzim* inhibitor dikontraindikasikan pada kehamilan karena masalah serius pada neonatal, yaitu gagal ginjal dan kematian pada bayi, hal ini telah dilaporkan pada saat ibu menggunakan obat selama trimester kedua dan ketiga.

### c. *Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)*

Angiotensin II dihasilkan melalui jalur rennin-angiotensin dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti *chymase*.

*Angiotensin-converting enzim* inhibitor menghambat hanya pada jalur rennin-angiotensin, sedangkan ARB melalui jalur lain. *Angiotensin II Receptor Blocker* secara langsung menghambat reseptor angiotensin tipe I (AT<sub>1</sub>) yang memediasi adanya efek angiotensin II (Vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatis, pelepasan antidiuretik hormon, dan konstriksi *efferent arterioles* dari glomerulus).

*Angiotensin receptor blocker (ARB)* tidak menghambat perusakan bradikinin, sehingga mengurangi batuk sebagai efek samping, hal ini juga dapat memberikan dampak negatif karena beberapa efek antihipertensi ACE inhibitor berkaitan dengan peningkatan kadar bradikinin. Semua obat pada kelas ini mempunyai

efek antihipertensi yang sama dan kurva respon-dosis yang hampir datar. Penambahan diuretik tiazid dosis rendah dapat meningkatkan efek secara bermakna.

Pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan nefropati, pemberian terapi ARB telah menunjukkan penurunan perkembangan dari nefropati secara bermakna. Pada pasien gagal jantung, pemberian terapi ARB juga telah menunjukkan penurunan resiko dari kejadian kardiovaskular pada saat ditambahkan pada regimen diuretik, ACE inhibitor, dan  $\beta$ -blocker atau sebagai terapi alternatif pada pasien yang intoleran pada ACE inhibitor.

Kejadian efek samping ARB lebih rendah dibandingkan dengan antihipertensi lainnya. Obat ini dapat menyebabkan insufisiensi renal, hiperkalemia, dan hipotensi ortostatik. Efek samping Angioedema lebih sedikit terjadi dibandingkan ACE inhibitor. *Angiotensin II Receptor Blocker* tidak seharusnya digunakan pada kehamilan.

#### d. $\beta$ -Blocker

Mekanisme hipotensif dari  $\beta$ -blocker tidak diketahui, tetapi kemungkinan melibatkan penurunan curah jantung melalui efek inotropik dan kronotropik negatif pada jantung dan menghambat pelepasan renin dari ginjal. Walaupun pentingnya perbedaan farmakodinamik dan farmakokinetik diantara berbagai macam  $\beta$ -

*blocker*, namun tidak ada perbedaan pada efek antihipertensi dalam klinik.

Atenolol, betaksolol, bisoprolol, dan metoprolol bersifat kardioselektif pada dosis rendah dan terikat lebih kuat pada reseptor  $\beta_1$ . Obat-obat ini sedikit mempengaruhi bronkospasme dan vasokonstriksi, sehingga dapat lebih aman daripada  $\beta$ -blocker nonselektif pada pasien asma, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), diabetes, dan penyakit arteri perifer. Kardioselektifitas ini tergantung dosis, dan efeknya hilang pada dosis yang lebih tinggi.

Ada beberapa perbedaan farmakokinetik diantara  $\beta$ -blocker yaitu pada metabolisme lintas pertama,  $t_{1/2}$  serum, derajat lipofilisitas, dan rute eliminasi. Propranolol dan metoprolol mengalami metabolisme lintas pertama. Atenolol dan nadolol mempunyai  $t_{1/2}$  yang panjang dan diekskresikan melalui ginjal, sehingga dosis yang dibutuhkan harus diturunkan pada pasien insufisiensi ginjal sedang dan berat.  $\beta$ -blocker lain memiliki  $t_{1/2}$  lebih pendek, tetapi pemberian sekali sehari masih bisa efektif.  $\beta$ -blocker memiliki sifat lipofilisitas bervariasi, sehingga mempengaruhi penetrasi CNS.

Efek samping dari penghambat  $\beta$  pada jantung adalah bradikardi, abnormalitas konduksi atrioventrikel (AV), gagal jantung

akut. Penghambatan  $\beta_2$  pada paru-paru dapat menyebabkan kekambuhan akut dari bronkospasme pada pasien asma atau COPD. Penghambatan reseptor  $\beta_2$  pada otot polos arteri dapat menyebabkan *cold extremities* dan memperburuk *intermittent claudication* atau *Raynaud's phenomenon*, karena penurunan aliran darah perifer.

Penghentian terapi  $\beta$ -blocker secara tiba-tiba dapat menyebabkan terjadinya angina tidak stabil, infark miokard, bahkan kematian pada pasien yang cenderung mengalami kejadian iskemia jantung. Pada pasien yang tidak memiliki penyakit arteri koroner, penghentian terapi  $\beta$ -blocker secara tiba-tiba dapat menyebabkan takikardi sinus, peningkatan sekresi keringat, rasa tidak nyaman. Oleh sebab itu dilakukan penurunan dosis secara perlahan-lahan selama 1 sampai 2 minggu sebelum dihentikan.  $\beta$ -blocker dapat meningkatkan konsentrasi trigliserida serum dan sedikit menurunkan kolesterol HDL.  $\beta$ -blocker yang memiliki sifat penghambat  $\alpha$  (carvedilol dan labetalol), tidak mempengaruhi konsentrasi lemak serum.

#### e. *Calcium Channel Blockers*

*Calcium channel blockers* (CCBs) menyebabkan relaksasi dari jantung dan otot polos melalui penghambatan *voltage-sensitive calcium channels*, dengan demikian menurunkan masuknya kalsium ekstrasel ke dalam sel. Relaksasi otot polos vaskular menyebabkan vasodilatasi dan berkaitan dengan penurunan tekanan darah.

Dihidropiridin dapat menyebabkan aktivasi refleksi simpatis, dan semua obat golongan CCBs (kecuali amlodipin) dapat menunjukkan efek inotropik negatif.

Diltiazem dan verapamil dapat menyebabkan abnormalitas konduksi jantung seperti bradikardi, blok AV, dan gagal jantung. Kedua obat ini dapat menyebabkan anoreksia, mual, edem perifer, dan hipotensi. Verapamil menyebabkan konstipasi pada sekitar 7% pasien.

Dihidropiridin menyebabkan peningkatan mediasi refleksi-baroreseptor pada laju jantung, oleh karena itu mempunyai efek vasodilatasi perifer. Dihidropiridin biasanya tidak menurunkan konduksi nodus AV.

Nifedipin jarang menyebabkan peningkatan pada frekuensi, intensitas, dan durasi angina yang berkaitan dengan hipotensi akut.

Jika efek tersebut muncul, dapat dihilangkan dengan menggunakan formulasi lepas lambat nifedipin atau dihidropiridin lain.

Efek samping dihidropiridin lainnya yaitu pusing, sakit kepala, kemerahan, edem perifer, perubahan suasana hati, dan keluhan gastrointestinal. Efek samping yang berkaitan dengan vasodilatasi seperti pusing, kemerahan, sakit kepala, dan edem perifer terjadi lebih sering pada penggunaan dihidropiridin dibandingkan dengan penggunaan verapamil atau diltiazem.

#### D. Percobaan Hipertensi (24)

Ada beberapa tatacara yang telah dilaporkan pada binatang percobaan untuk menimbulkan hipertensi, sebagian besar tatacara menyangkut manipulasi ginjal, sistem syaraf, atau adrenal. Selain itu terdapat segolongan tikus yang timbul hipertensi secara spontan, baik secara spontan atau bila diberi diet tinggi natrium. Hipertensi yang menyertai pengurangan suplai darah arteri ginjal/penekanan pembuluh darah ginjal dinamakan hipertensi renal. Peranan renin pada patogenesis hipertensi lebih hebat pada binatang yang mengalami nefrektomi unilateral.

Cara-cara untuk menimbulkan hipertensi pada hewan percobaan:

1. Perubahan aliran darah ginjal (hipertensi renal)

- a. Konstriksi satu arteri renalis, ginjal yang lain dibuang (hipertensi satu ginjal goldblatt).
- b. Konstriksi satu arteri renalis, ginjal yang lain utuh (hipertensi 2 ginjal goldblatt).
- c. Konstriksi kedua arteri renalis atau aorta.
- d. Kompresi ginjal oleh kapsul karet, pembentukan perinefritis.

2. Pemutusan input aferen dari baroreseptor arteri (hipertensi neurogenik)

- a. Denervasi sinus caroticus dan arcus aorta.
- b. Lesi pada nucleus traktus solitaires.

3. Pemberian kortikosteroid

- a. Deoksikortikosteroid dan garam.
- b. Mineralokortikoid lainnya.

4. Adrenaektomi parsial (hipertensi regenerasi adrenal)

5. Perubahan Genetik

- a. Berbagai strain tikus hasil hipertensitransformasi genetik menjadi
- b. Garam menimbulkan hipertensi pada tikus yang sensitif secara genetik.

## E. Peranan garam dalam hipertensi (25)

Penelitian percobaan menunjukkan bahwa kenaikan asupan garam sepertinya lebih berperan dalam meningkatkan tekanan arteri daripada kenaikan asupan air. Penyebabnya adalah karena air secara normal diekskresikan oleh ginjal hampir secepat asupannya, tetapi garam tidak diekskresikan sebegitu mudah. Penumpukannya garam dalam tubuh, secara tidak langsung meningkatkan volume cairan ekstraselular karena :

1. Bila di dalam tubuh terdapat kelebihan garam, osmolalitas cairan tubuh akan meningkat, dan keadaan ini selanjutnya merangsang pusat haus, yang membuat seseorang minum lebih banyak air untuk mengencerkan garam ekstraselular menjadi konsentrasi normal. Hal ini akan meningkatkan volume cairan ekstraselular.
2. Kenaikan osmolalitas cairan ekstraselular merangsang mekanisme sekresi kelenjar hipotalamus-hipofise posterior untuk mensekresikan lebih banyak hormon antidiuretik. Hormon antidiuretik kemudian menyebabkan ginjal mereabsorpsi air dalam jumlah besar dari cairan tubulus ginjal sebelum diekskresikan sebagai urin, dengan demikian mengurangi volume urin sewaktu ada peningkatan volume cairan ekstraselular.

Akumulasi garam ekstra dalam tubuh walaupun sedikit dapat menyebabkan peningkatan tekanan arteri yang cukup jelas.



## F. Pengukuran Tekanan Darah pada Hewan (26)

Ada 3 metode yang paling sering digunakan untuk mengukur tekanan darah diantaranya: *tail cuff plethysmography*, *intra-arterial catheters*, dan *radiotelemetry*. *Plethysmography* merupakan metode noninvasi, relatif sederhana, dan cocok untuk hewan dalam jumlah besar, tetapi hasil pengukuran tekanan darah kurang tepat. Pengukuran dengan metode *Intra-arterial catheters* hasilnya lebih tepat, tetapi membutuhkan pembedahan. Kedua metode memiliki kelemahan karena harus dapat mengendalikan hewan coba yang dapat menyebabkan stress pada hewan tersebut, sehingga mempengaruhi perubahan tekanan darah. Pengukuran tekanan darah dengan telemetrik, dapat dilakukan pada hewan dalam keadaan sadar, hewan bebas bergerak, metode ini telah menjadi *gold standard* dalam pengukuran tekanan darah pada hewan pengerat, akan tetapi metode ini membutuhkan biaya lebih banyak.

## G. Metode Pengukuran Tekanan Darah Secara Langsung (27)

Teknik yang sering digunakan adalah pengukuran tekanan darah arteri tikus *in situ*. Pada umumnya hewan di anestesi dan sebuah kanula dimasukkan ke dalam arteri karotis yang dihubungkan dengan alat manometer yang mencatat tekanan darahnya. Terhadap hewan teranestesi dapat dilakukan pengukuran berulang untuk memperoleh hasil yang memadai.

## BAB III

### BAHAN DAN CARA KERJA

#### A. Tempat dan Waktu Penelitian

Pelaksanaan di laboratorium Farmakologi departemen farmasi FMIPA-UI selama 2 bulan.

#### B. Alat dan Bahan

##### 1. Alat

Alat suntik (Terumo), sonde lambung, seperangkat alat bedah, papan bedah, manometer air raksa, timbangan hewan (Mettler Toledo), timbangan analitik (Mettler Toledo), alat-alat gelas, kandang hewan.

##### 2. Bahan

##### a. Hewan coba (28)

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan dan betina (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang berusia 3 bulan dengan berat badan 140 – 220 g dari IPB.

##### b. Bahan Uji

Obat BC

### c. Bahan Kimia (28)

Etanol dan natrium klorida yang diperoleh dari Brataco, uretan dari Sigma, heparin dari Fahrenheit, dan natrium klorida fisiologis dari Widatra Bhakti.

### C. Metode kerja

#### 1. Penetapan Dosis

Dosis ditentukan berdasarkan dosis yang digunakan pada manusia yaitu 1 kapsul dalam sehari, dan dikonversi kedalam dosis untuk tikus. Faktor konversi yang digunakan adalah faktor konversi menurut Lawrence & Bacharach yaitu 0,018, dan faktor farmakokinetik yaitu 10.

Berat 1 kapsul obat BC = 339.4 mg

Dosis 1 = dosis pada manusia x 0,18/200 g berat badan tikus  
= 1 kapsul x 0,18/200 g berat badan tikus  
= 339.4 x 0.18/200 g berat badan tikus  
= 61.092 mg/200 g berat badan tikus

Dosis 2 = 2 x dosis 1  
= 2 x 61.092 mg/200 g berat badan tikus  
= 122.184 mg/200 g berat badan tikus

## 2. Penyiapan Sediaan Uji (28)

Sediaan disuspensikan sesuai dosis, menggunakan CMC (*Carboxymethylcellulose*) 0,5% sebagai bahan pensuspensi. Serbuk CMC ditaburkan pada lumpang berisi aquadest panas dengan volume 20 kali dari berat CMC yang ditimbang. Kemudian CMC dibiarkan mengembang selama kurang lebih 30 menit. CMC yang telah mengembang tersebut digerus bersama sediaan, dan diencerkan perlahan-lahan dengan aquadest sambil dihomogenisasi, hingga mencapai volume suspensi yang diinginkan. Suspensi ini disimpan dalam lemari pendingin selama percobaan. Untuk menjaga stabilitas suspensi tersebut, suspensi baru dibuat apabila akan diberikan pada hewan coba. Pemberian pada hewan coba dilakukan secara oral dengan teknik sonde.

## 3. Penyiapan Hewan Coba (28)

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan dan betina (*Rattus norvegicus*) sehat dari galur *Sprague dawley* yang berusia 3 bulan dengan berat badan 140-220 gram. Tikus percobaan diaklimatisasi selama 1 minggu sebelum percobaan.

#### 4. Rancangan Percobaan

Rancangan percobaan yang digunakan adalah rancangan acak lengkap. Penentuan jumlah tikus yang digunakan dihitung berdasarkan rumus Federer yaitu:

$$(n-1)(t-1) > 15$$

t = jumlah perlakuan

n = jumlah ulangan dari tiap perlakuan.

Tikus dibagi menjadi 8 kelompok, sehingga diperoleh nilai  $n > 3$ . Berdasarkan hasil perhitungan ini maka ditentukan jumlah masing-masing tiap kelompok tikus yaitu terdiri dari 5 ekor tikus, sehingga dibutuhkan 40 ekor tikus.

Pembagian tikus ke dalam kelompok-kelompok dilakukan secara acak dengan anggapan bahwa unit hewan uji tersebut bersifat homogen, dan sehat. 6 kelompok Tikus tersebut diinduksi dengan NaCl 3,75 g/kg bb (29).

Tabel 2. Perlakuan pada tiap kelompok tikus

NO	Kelompok	Jenis kelamin	Perlakuan
1	Kontrol	Jantan	Tikus disonde dengan aquadest selama 4 minggu berturut-turut dan disonde larutan CMC 0,5 % pada minggu ke-3 dan ke-4 selama 14 hari
2	Kontrol perlakuan	Jantan	Tikus disonde larutan NaCl 3,75 g/ kg bb selama 4 minggu berturut-turut dan disonde larutan CMC 0,5% pada minggu ke-3 dan ke-4 selama 14 hari
3	Uji dosis 1	Jantan	Tikus disonde larutan NaCl 3,75 g/ kg bb selama 4 minggu berturut-turut, pada minggu ke-3 dan ke-4 selama 14 hari tikus diberikan larutan sediaan uji, dosis sediaan 61,092 mg /200 g bb.
4	Uji dosis 2	Jantan	Tikus disonde larutan NaCl 3,75 g/kg bb selama 4 minggu berturut-turut, pada minggu ke-3 dan ke-4 selama 14 hari tikus diberikan larutan sediaan uji, dosis sediaan 122,184 mg/200 g bb.
5	Kontrol	Betina	Tikus di sonde dengan air biasa selama 4 minggu berturut-turut dan disonde larutan CMC 0,5 % pada minggu ke-3 dan ke-4 selama 14 hari
6	Kontrol perlakuan	Betina	Tikus disonde larutan NaCl 3,75 g/kg bb selama 4 minggu berturut-turut dan disonde larutan CMC 0,5% pada minggu ke-3 dan ke-4 selama 14 hari

No	Kelompok	Jenis kelamin	Perlakuan
7	Uji dosis 1	Betina	Tikus disonde larutan NaCl 3,75 g/kg bb selama 4 minggu berturut-turut, pada minggu ke-3 dan ke-4 selama 14 hari tikus diberikan larutan sediaan uji, dosis sediaan 61,092 mg/200 g bb.
8	Uji dosis 2	Betina	Tikus disonde larutan NaCl 3,75 g/kg bb selama 4 minggu berturut-turut, pada minggu ke-3 dan ke-4 selama 14 hari tikus diberikan larutan sediaan uji, dosis sediaan 122,184 mg/200 g bb.

Keterangan : bb = berat badan.

Pengukuran tekanan darah pada tiap kelompok dilakukan pada hari ke-7 (hari terakhir) minggu ke-4 perlakuan.

#### 5. Pemeriksaan Tekanan Darah (27, 30)

Pengukuran tekanan darah arteri rata-rata dilakukan secara langsung pada arteri karotis menggunakan manometer air raksa. Kanula yang dihubungkan pada manometer air raksa diisi dengan larutan heparin salin encer. Tikus dianestesi dengan larutan uretan 20 % dalam natrium klorida fisiologis dengan dosis 1,25 g/kg bb secara intraperitoneal.

Kedua kaki diikat dengan benang kasur dan difiksasi pada bagian pinggir papan. Bulu disekitar leher tikus digunting kemudian dibersihkan dengan kapas yang telah dibasahi dengan alkohol 70%.

Pada kulit bagian tengah leher dibuat irisan vertikal  $\pm 3$  cm dengan menggunakan gunting bedah sampai tampak trakea dan arteri karotis disisihkan dengan menggunakan gunting tumpul. selama pembedahan diusahakan jangan ada perdarahan. Dibagian bawah terdapat dua arteri karotis sebelah-menyebelah. Setelah itu, salah satu arteri karotis diisolasi, diangkat dan diregangkan dengan menggunakan pinset tumpul.

Arteri karotis dipisahkan dari syaraf vagus yang menempel padanya. Arteri karotis kearah distal (kepala) diikat dengan menggunakan benang. Pada bagian bebasnya dimasukkan kanula kearah jantung yang telah dihubungkan dengan manometer air raksa. Proses pengukuran tekanan darah dapat dilihat pada raksa yang sebelumnya telah dibuat sama tinggi, secara perlahan-lahan darah dari dalam arteri karotis akan mendesak cairan heparin-salin di dalam kanula dan akhirnya menekan air raksa ditabung sebelah kanan ke atas. Perbedaan tinggi air raksa pada tabung sebelah kiri dan kanan manometer air raksa menunjukkan tekanan darah arteri rata-rata.

Pengamatan yang dilakukan selama percobaan adalah pengamatan pada bulu tikus dan berat badan tikus.

## 6. Pengamatan

Selama percobaan dilakukan pengamatan pada warna bulu tikus dan berat badan tikus.



## 7. Analisis data

Data tekanan darah arteri rata-rata tikus dan berat badan tikus yang diperoleh diuji homogenitasnya dan normalitasnya, selanjutnya dilakukan analisis varian satu arah (*one way anova*) untuk melihat hubungan antara kelompok perlakuan. Bila terdapat pengaruh nyata, maka untuk mengetahui perbedaan antarperlakuan dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil (BNT).



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil

##### 1. Tekanan Darah Arteri Rata-Rata

###### a. Jantan

Data tekanan darah arteri rata-rata (TDAR) pada tikus putih jantan adalah :

Tabel 3

Data Tekanan Darah Arteri Rata-Rata (TDAR) Pada Tikus Jantan

Tikus	TDAR Kel Kontrol (mmHg)	TDAR Kel Kontrol Perlakuan (mmHg)	TDAR Kel Uji Dosis 1 (mmHg)	TDAR Kel Uji Dosis 2 (mmHg)
Tikus 1	160	172	134	128
Tikus 2	152	166	146	114
Tikus 3	154	170	138	126
Tikus 4	150	168	132	120
Tikus 5	154	174	134	122
Rata-Rata	154	170	136,8	122

Keterangan : Kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak diinduksi hipertensi; kelompok kontrol perlakuan adalah kelompok yang diinduksi hipertensi, kelompok uji dosis 1 dan 2 adalah kelompok yang diinduksi hipertensi kemudian diberi sediaan uji dengan dosis masing-masing sebesar 61,092 mg/200 g bb 122,184 mg/200 g bb.

b. Betina

Tabel 4

Data Tekanan Darah Arteri Rata-Rata(TDAR) Pada Tikus Betina

Tikus	TDAR Kel Kontrol (mmHg)	TDAR Kel Kontrol Perlakuan (mmHg)	TDAR Kel Uji Dosis 1 (mmHg)	TDAR Kel Uji Dosis 2 (mmHg)
Tikus 1	152	174	136	138
Tikus 2	154	172	144	136
Tikus 3	150	168	142	134
Tikus 4	156	170	148	140
Tikus 5	148	174	140	132
Rata-Rata	152	171,6	141,6	136

Keterangan : Kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak diinduksi hipertensi; kelompok kontrol perlakuan adalah kelompok yang diinduksi hipertensi, kelompok uji dosis 1 dan 2 adalah kelompok yang diinduksi hipertensi kemudian diberi sediaan uji dengan dosis masing-masing sebesar 61,092 mg/200 g bb 122,184 mg/200 g bb.

Tabel 5. Perbedaan Rata-Rata Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Kelompok Uji Terhadap Kelompok Kontrol Perlakuan

Jantan		Betina	
Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2
33,2 mmHg	48 mmHg	30 mmHg	35,6 mmHg

## 2. Berat Badan

### a. Jantan

Tikus Kelompok kontrol normal mengalami peningkatan berat badan tiap minggu, tikus kelompok kontrol perlakuan mengalami penurunan berat badan tiap minggu, kelompok uji dosis 1 dan 2 mengalami penurunan berat badan sampai pada minggu ke 2 dan terjadi peningkatan berat badan pada minggu berikutnya. Data berat badan dapat dilihat pada Tabel 10-13.

### b. Betina

Tikus Kelompok kontrol normal mengalami peningkatan berat badan tiap minggu, tikus kelompok kontrol perlakuan mengalami penurunan berat badan tiap minggu, kelompok uji dosis 1 dan 2 mengalami penurunan berat badan sampai pada minggu ke 2 dan terjadi peningkatan berat badan pada minggu berikutnya. Data berat badan dapat dilihat pada Tabel 6-9.

## 3. Warna Bulu

Warna bulu tikus jantan dan betina pada kelompok yang diinduksi mengalami perubahan warna dari putih menjadi kuning kecoklatan pada, tetapi pada kelompok dosis satu dan dosis 2 warna tersebut kembali putih setelah pemberian sediaan uji selama 2 minggu.

## B. Pembahasan

Penurunan berat badan pada kelompok kontrol perlakuan , serta kelompok uji dosis 1 dan 2 disebabkan karena efek dari pemberian NaCl, begitu juga dengan perubahan warna bulu tikus. Akan tetapi pada kelompok uji dosis 1 dan 2 mengalami peningkatan berat badan setelah di berikan sediaan selama 2 minggu, hal ini menunjukkan bahwa sediaan tersebut telah memberikan efek pada kelompok tikus tersebut.

Berdasarkan data yang diperoleh, menunjukkan selisih TDAR kelompok uji dosis 1 dan 2 terhadap kelompok kontrol perlakuan, baik pada tikus putih jantan maupun betina cukup bermakna, hal ini diperkuat dengan adanya hasil analisis varian satu arah yang menunjukkan bahwa data pengukuran TDAR baik pada tikus jantan maupun betina pada tiap kelompok perlakuan berbeda secara bermakna, selanjutnya dilakukan uji beda nyata terkecil dan menunjukkan hasil bahwa data TDAR tersebut berbeda secara bermakna.

Penurunan Tekanan Darah yang signifikan ini kemungkinan terjadi karena adanya efek yang sinergis dari kandungan Obat BC, diantara 5 kandungan herba tersebut yang sudah dilakukan uji berkaitan dengan efek antihipertensi adalah *Allium sativum*, *Cratageus oxycantha*, *Morinda citrifolia*.

Efek antihipertensi kemungkinan disebabkan oleh efek penghambatan ACE yang berasal dari ekstrak daun dan bunga crataegi serta ekstrak buah mengkudu, efek ini telah ditunjukkan pada uji in vitro (8, 9). Selain itu, efek antihipertensi kemungkinan juga berasal dari minyak bawang putih. Efek antihipertensi tersebut telah banyak dilakukan uji in vitro dan in vivo. Pada uji in vitro bulbus bawang putih segar dapat mengaktifkan sintesis NO (Nitrat Oksida) yang bersifat sebagai vasodilator (8), sehingga dapat menurunkan tekanan darah. Pada Uji in vivo, ekstrak cair bulbus bawang putih yang diberikan pada tikus hipertensi model Goldblatt dua-ginjal-satu-klip dengan dosis 50 mg/kg berat badan selama 2 minggu menunjukkan efek antihipertensi yang bermakna dengan nilai  $p < 0,05$  (8).

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu adanya variasi dari berat badan tikus, metode ini hanya mengukur tekanan darah arteri rata-rata, sehingga tidak dapat mengukur tekanan darah sistol maupun diastole. Selain itu pada percobaan ini tidak dapat diketahui apakah kombinasi yang terdapat dalam obat BC lebih efektif dibandingkan dengan komponen tunggal dari kandungan obat BC. Metode ini menggunakan induksi NaCl, sehingga hasilnya mungkin berbeda bila menggunakan metode induksi lainnya.

Masalah yang muncul pada proses pengukuran adalah kematian pada hewan coba sebelum tekanan darah dapat diukur, hal ini disebabkan karena kesalahan dalam penyuntikan uretan secara intraperitoneal yang justru menembus organ dalam tikus. Selain itu, Masalah lain dalam pengukuran tekanan darah adalah darah tidak dapat mengalir (beku), sehingga tidak dapat diukur tekanan darahnya, oleh sebab itu larutan heparin salin yang digunakan harus tepat konsentrasinya.



## BAB V

### KESIMPULAN

#### A. Kesimpulan

Obat BC dosis 1 (61,092 mg/200 g bb) dan dosis 2 (122,184 mg/200 g bb), menurunkan tekanan darah arteri rata-rata tikus putih jantan masing-masing sebesar 33,2 mmHg dan 48 mmHg. Obat BC dosis 1 (61,092 mg/200 g bb) dan dosis 2 (122,184 mg/200 g bb), menurunkan tekanan darah arteri rata-rata tikus putih betina masing-masing sebesar 30 mmHg dan 35,6 mmHg.

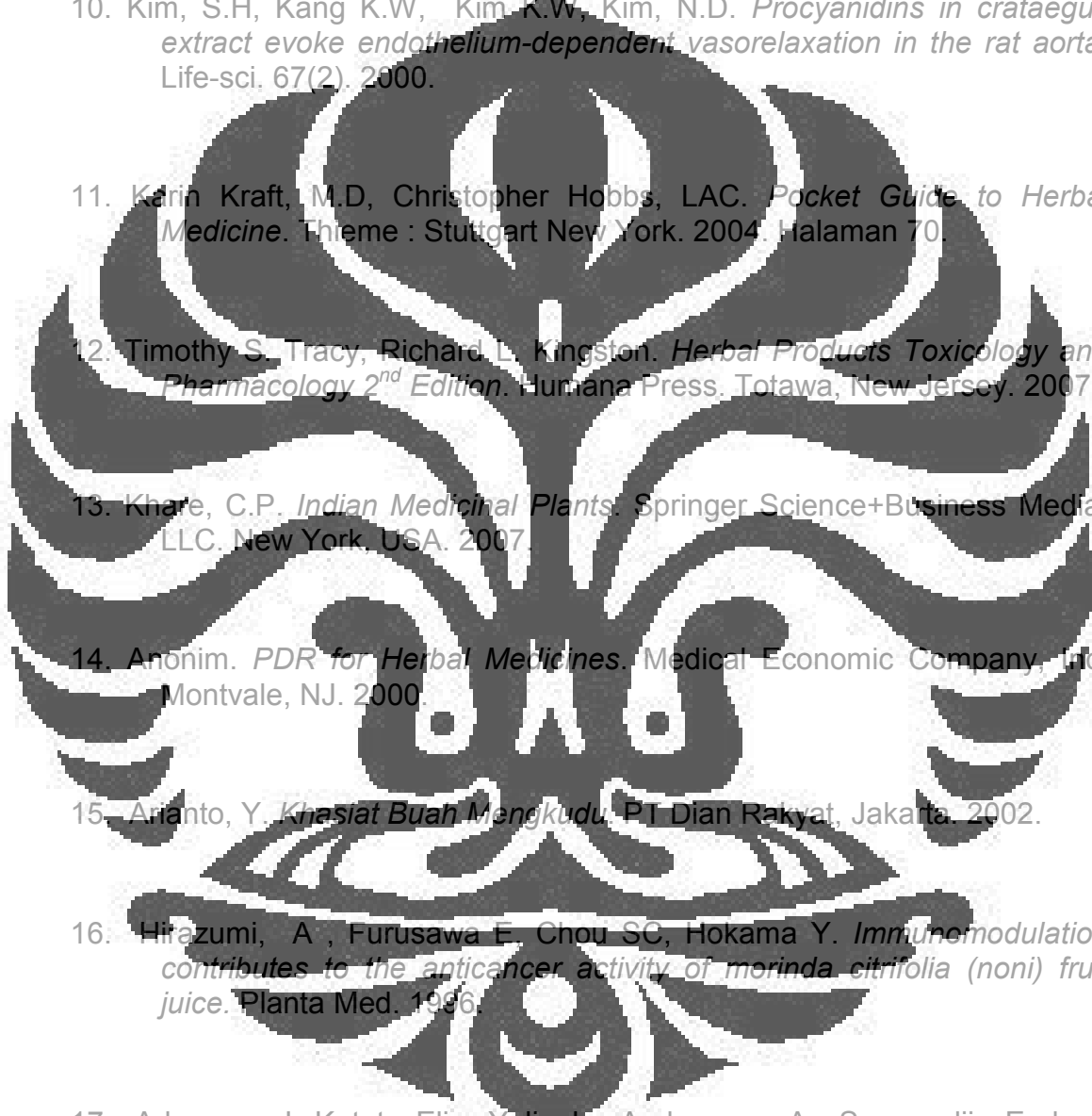
#### B. Saran

1. Dilakukan penelitian dengan metode yang dapat mengukur tekanan darah sistol dan diastole.
2. Dilakukan penelitian yang dapat menunjukkan bahwa obat BC memang lebih efektif menurunkan tekanan darah dibandingkan dengan komponen tunggal kandungan obat BC.
3. Dilakukan penelitian dengan metode induksi hipertensi lain.



## DAFTAR ACUAN

1. Anonim. *Hipertensi penyebab utama penyakit jantung*. Artikel tanggal 7 juni 2007. diunduh dari [www.depkes.co.id](http://www.depkes.co.id) pada tanggal 8 september 2008 pukul 13.15 WIB.
2. Anonim. *Kendalikan stress dan hipertensi, raih produktifitas*. Artikel tanggal 3 juli 2008. diunduh dari [www.depkes.co.id](http://www.depkes.co.id) pada tanggal 8 september 2008 pukul 13.20 WIB.
3. Katno, S. Pramono. *Tingkat manfaat dan keamanan tanaman obat dan tradisional*. Balai penelitian tanaman obat Tawangmangu. Fakultas Farmasi UGM. Jogjakarta. 2002
4. Anonim. *Blood care*. diunduh dari [www.sampoerna language-slc 1<sup>st</sup> anniversary.co.id](http://www.sampoerna-language-slc-1st-anniversary.co.id). pada tanggal 8 september 2008 pukul 13.25 WIB.
5. Lawrence, George H.M. *Taxonomy of Vascular Plants*. The Macmillan Company : New York. 1963. Hal 358 – 544.
6. Pulle, A.A. *Compendium Van De Terminologie, Nomenclatuur en systematiek der Zaadplanten*. N.V.A. Oosthoek's uitgevers Maatschappij : Utrecht. 1952. Halaman 164 - 291.
7. Jones, Samuel.B , Arlene E. Luchsinger. *Plant Systematics 2<sup>nd</sup>*. Mc Graw-Hill Book Company: New York. 1987. Halaman 178 - 444
8. Anonim. *ESCOP Monograph, The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Product 2<sup>nd</sup> Edition*. Thieme: New York. 2003.

- 
9. A, Peter. *Review article : Herbal remedies*. Volume 347: 2046-2056. Number 25. Desember 19, 2002.
  10. Kim, S.H, Kang K.W, Kim K.W, Kim, N.D. *Procyanidins in crataegus extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in the rat aorta*. *Life-sci*. 67(2). 2000.
  11. Karin Kraft, M.D, Christopher Hobbs, LAC. *Pocket Guide to Herbal Medicine*. Thieme : Stuttgart New York. 2004. Halaman 70
  12. Timothy S. Tracy, Richard L. Kingston. *Herbal Products Toxicology and Pharmacology 2<sup>nd</sup> Edition*. Humana Press. Totawa, New Jersey. 2007.
  13. Khare, C.P. *Indian Medicinal Plants*. Springer Science+Business Media, LLC. New York, USA. 2007.
  14. Anonim. *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economic Company, Inc. Montvale, NJ. 2000.
  15. Arianto, Y. *Khasiat Buah Mengkudu*. PT Dian Rakyat, Jakarta. 2002.
  16. Hirazumi, A , Furusawa E, Chou SC, Hokama Y. *Immunomodulation contributes to the anticancer activity of morinda citrifolia (noni) fruit juice*. *Planta Med*. 1996.
  17. Adnyana, I Ketut, Elin Yulinah, Andreanus A. Soemardji, Endang Kumolosasi, Maria Immaculata Iwo, Joseph Iskendarso Sigit, Suwendar. *Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda citrifolia L.)*. Unit Bidang Ilmu Farmakologi-Toksikologi Departemen Farmasi ITB. Bandung. 2004.

18. Fitriyani, Nurul. *Efek Antiagregasi Platelet Air Bulbus Bawang Putih, Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit, Jahe Merah, dan Buah Mengkudu serta Kombinasinya pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster*. Skripsi Sarjana Program Studi Sains dan Tehnologi Farmasi, Sekolah Farmasi ITB. 2007.

19. Yamaguchi, Shin'ya, Onishi Jun, Sogawa Masanobu, Maru Isafumi, Ota Yasuhiro, Tsukada Yoji. *Inhibition of Angiotensin I-Converting Enzyme by Noni (Morinda citrifolia) Juice*. Journal of Japanese Society for Food and Technology vol.49; No:9; Page. 624-627. 2002.

20. Handayani, Lestari, Didik Budijanto. *Erek ramuan buah mengkudu dan daun kumis kucing untuk menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI Surabaya. CDK no 116 tahun 1997.

21. Anonim. *Morinda citrifolia - Herbs & Supplements - Drug Library*. Di unduh dari [www.drugdigest.org.co.id](http://www.drugdigest.org.co.id) pada tanggal 12 september pukul 17.21

22. Ebadi, Manuchair. *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine 2<sup>nd</sup> Edition*. Taylor & francis group. New York. 2007.

23. Wells, Barbara G, Dipiro, Joseph T, Schwinghammer, Terryh, Hamilton, Cindi W. *Pharmacotherapy Handbook 6<sup>th</sup> Edition*. MC Graw-Hill. 2006.

24. Ganong, W.F. *Fisiologi Kedokteran edisi 9 (Review of Medical Physiology) Terjemahan Adji Dharmas*. CV. ECG Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta. 1979. Hal 277 - 296

25. Guyton, Arthur C, Hall, Jhon E. *Fisiologi Kedokteran edisi 9 (Textbook of Medical Physiology) Alih Bahasa Irawati dkk*. ECG penerbit buku kedokteran.

26. Plehm R, Marcos E. Barbosa, Michael Bader. *Animal Models for Hypertension/Blood Pressure recording. Dalam : Cardiovascular Disease : Methods and Protocols Volume 2 : Molecular Medicine.* Berlin : Springer. 2006.

27. Anonim. *Metode Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia, dan Pengujian Klinik, Pengembangan dan pemanfaatan obat Bahan Alam.* Jakarta : 1993 : 41-42.

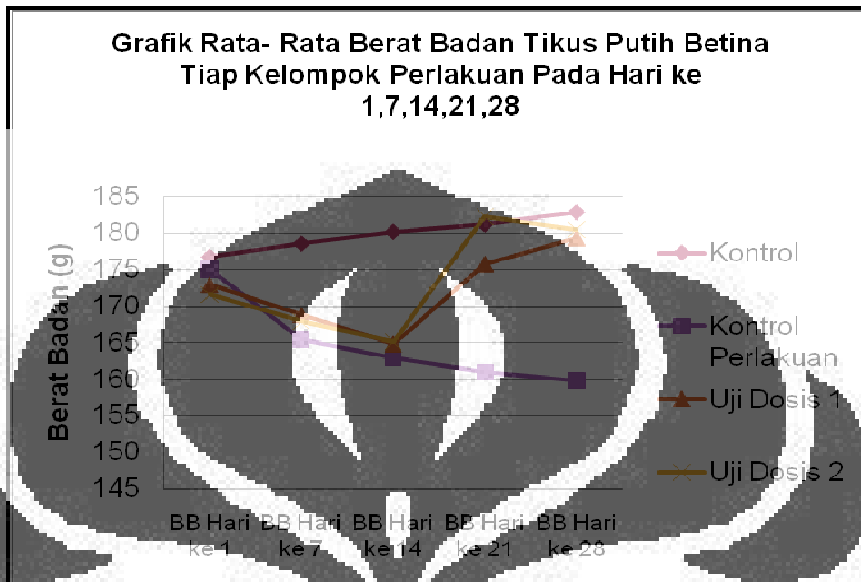
28. Lusi, Merry. *Uji Khasiat Antihipertensi Campuran Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens*) dan Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis*) pada Tikus Putih Jantan yang Dibuat Hipertensi.* Skripsi Sarjana Departemen Farmasi, FMIPA UI. Depok. 2006.

29. Frinda, R Ayu Martha. *Pengembangan Model Tikus Hipertensi Yang Diinduksi Dengan Propilthiourasil, NaCl, dan Adrenalin.* Skripsi sarjana sekolah farmasi ITB. 2007.

30. Sharon, Marissa H. *Efek Antihipertensi Ekstrak Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth) dan Ekstrak Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens (our.) Merr.*) pada Tikus Putih Jantan yang Dibuat Hipertensi.* Skripsi Sarjana Departemen Farmasi, FMIPA UI. Depok. 2008.

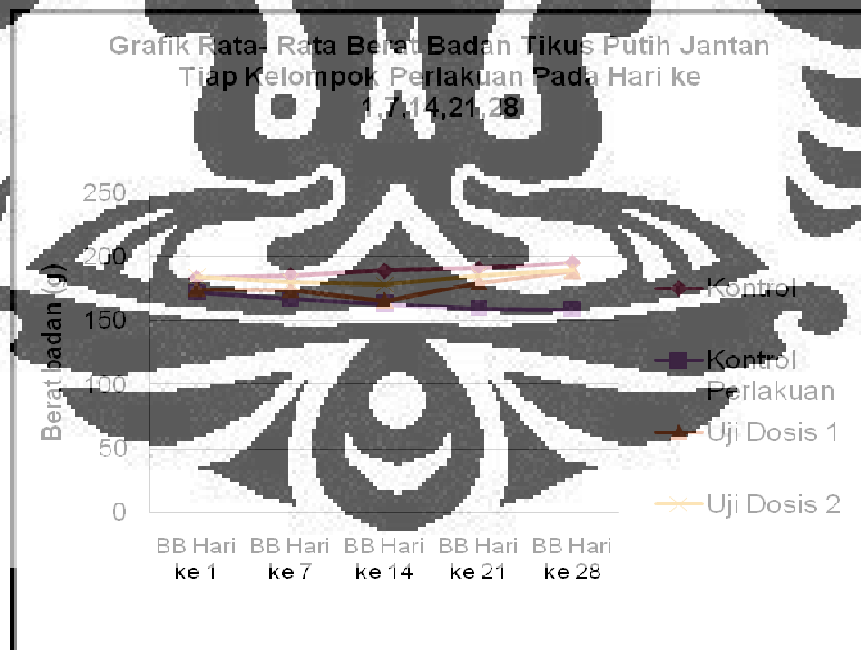
# GAMBAR





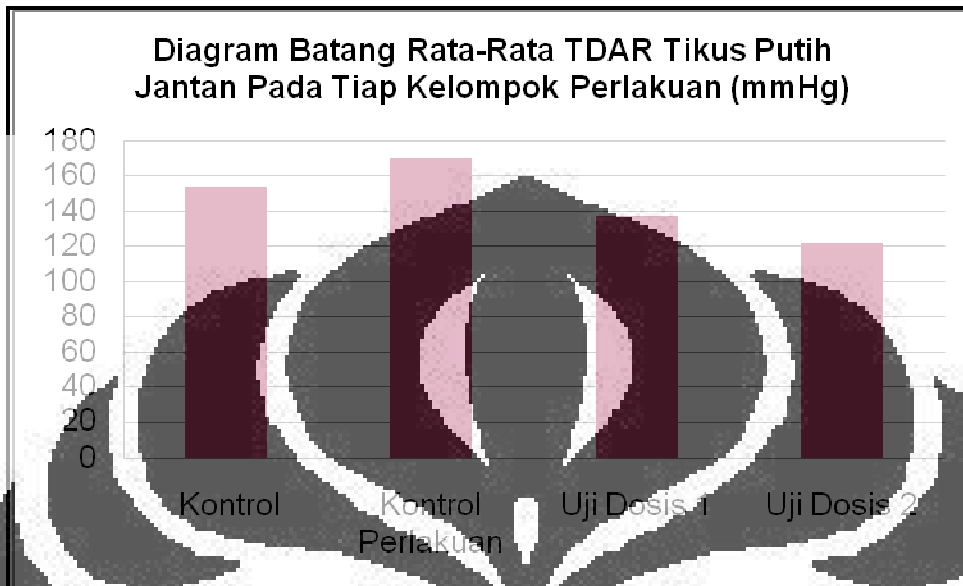
Gambar 1. Grafik Rata-Rata Berat Badan Tikus Putih Betina Tiap Kelompok Perlakuan Pada Hari Ke 1,7,14,21,28

Keterangan : BB= Berat Badan



Gambar 2. Grafik Rata-Rata Berat Badan Tikus Putih Jantan Tiap Kelompok Perlakuan Pada Hari Ke 1,7,14,21,28

Keterangan : BB= Berat Badan



Gambar 3. Diagram Batang Rata-Rata TDAR Tikus Putih Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan (mmHg)

Keterangan : TDAR = Tekanan Darah Arteri Rata-Rata



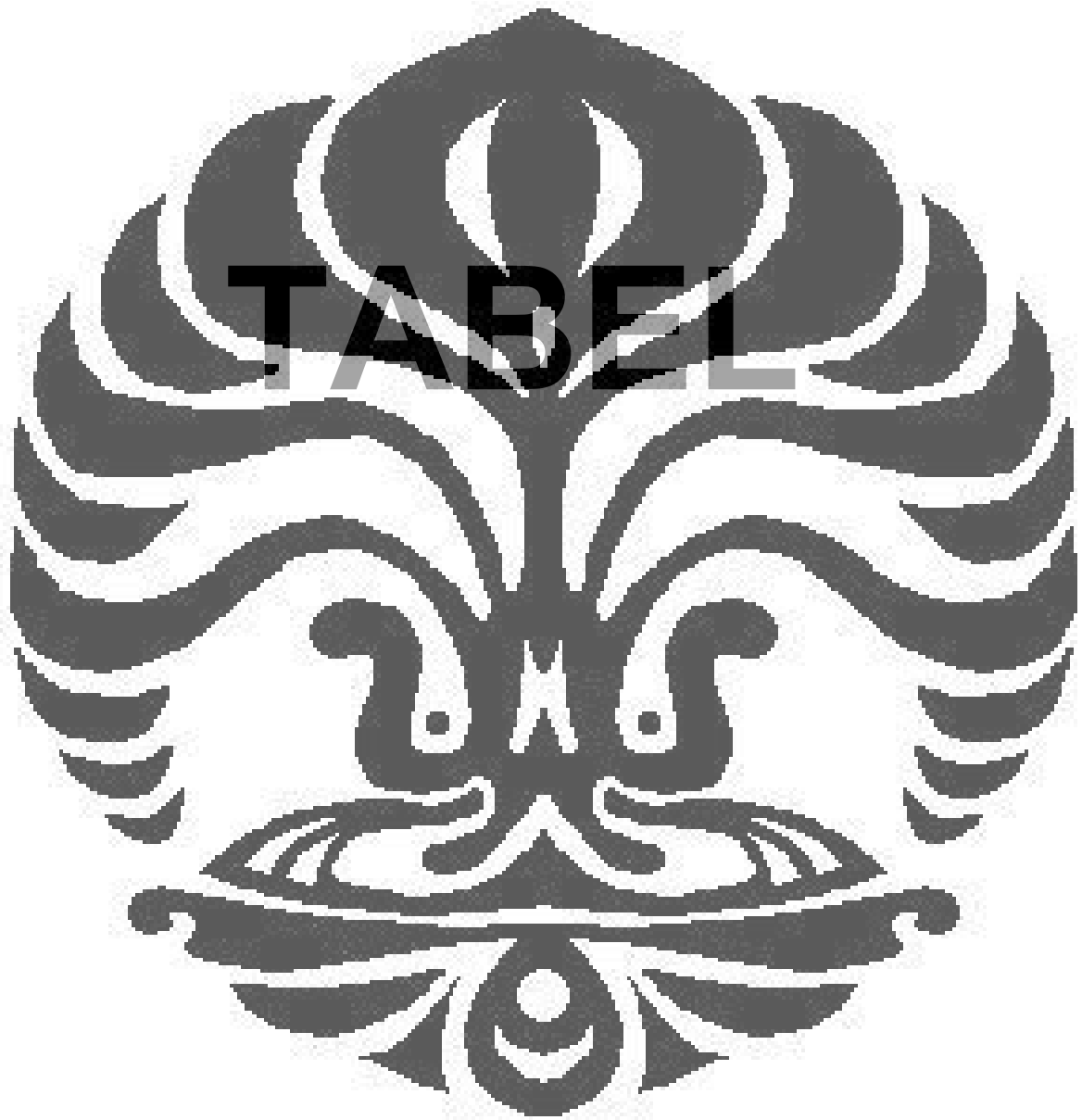
Gambar 4. Diagram Batang Rata-Rata TDAR Tikus Putih Betina Pada Tiap Kelompok Perlakuan (mmHg)

Keterangan : TDAR = Tekanan Darah Arteri Rata-Rata



Gambar 5. Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata (TDAR) menggunakan Manometer Air Raksa





Tabel 6

Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus betina Kelompok Kontrol

Tikus	BB Hari Ke 1 (g)	BB Hari ke 7 (g)	BB Hari Ke 14 (g)	BB Hari Ke 21 (g)	BB Hari Ke 28 (g)
Tikus 1	151,1	152,3	154,2	154,5	156,8
Tikus 2	212,7	214,5	216,8	216,6	217,5
Tikus 3	195,1	198,2	193,3	198,8	199,7
Tikus 4	164,5	165,3	167,1	169,1	170,8
Tikus 5	160,5	162,1	164,6	167,2	169,7
Rata-Rata	176,78	178,58	180,2	181,24	182,9

Keterangan : BB = Berat Badan

Tabel 7

Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus betina Kelompok

Kontrol Perakuan

Tikus	BB Hari Ke 1 (g)	BB Hari ke 7 (g)	BB Hari Ke 14 (g)	BB Hari Ke 21 (g)	BB Hari Ke 28 (g)
Tikus 1	172,7	161,2	161,8	168,2	166,9
Tikus 2	160,7	155,4	146,0	138,5	137,9
Tikus 3	205,9	182,8	182,7	177,2	177,3
Tikus 4	162,9	157,0	154,9	153,2	151,3
Tikus 5	173,2	171,0	169,4	167,5	165,6
Rata-Rata	175,08	165,48	162,96	160,92	159,8

Keterangan : BB = Berat Badan

Tabel 8

Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus betina Kelompok Uji Dosis 1

Tikus	BB Hari Ke 1 (g)	BB Hari ke 7 (g)	BB Hari Ke 14 (g)	BB Hari Ke 21 (g)	BB Hari Ke 28 (g)
Tikus 1	187,3	184,3	180,4	179,5	187,1
Tikus 2	170,3	167,7	162,1	177,8	179,2
Tikus 3	178,3	168,1	166,3	185,1	188,3
Tikus 4	162,9	160,8	155,9	174,1	177,1
Tikus 5	165,7	163,1	159,5	162,3	164,6
Rata-Rata	172,9	168,8	164,84	175,76	179,26

Keterangan : BB = Berat Badan

Tabel 9

Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus betina Kelompok Uji Dosis 2

Tikus	BB Hari Ke 1(g)	BB Hari ke 7(g)	BB Hari Ke 14 (g)	BB Hari Ke 21 (g)	BB Hari Ke 28 (g)
Tikus 1	181,9	171,3	165,8	184,2	186,1
Tikus 2	177,6	174,7	175,7	181,9	178,4
Tikus 3	153,6	152,7	150,9	186,1	179,8
Tikus 4	169,8	163,3	164,6	188,9	184,6
Tikus 5	174,8	172,0	168,3	170,1	173,2
Rata-Rata	171,54	167,8	165,06	182,24	180,42

Keterangan : BB = Berat Badan

Tabel 10

Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus Jantan Kelompok Kontrol

Tikus	BB Hari Ke 1 (g)	BB Hari ke 7(g)	BB Hari Ke 14 (g)	BB Hari Ke 21 (g)	BB Hari Ke 28 (g)
Tikus 1	196,4	198,6	203,7	203,8	218,3
Tikus 2	205,4	206,1	207,4	209,2	212,9
Tikus 3	154,5	157,5	159,6	162,7	164,7
Tikus 4	187,5	187,6	194,2	196,4	197,1
Tikus 5	172,3	175,7	179,4	180,9	182,7
Rata-Rata	183,22	185,1	188,86	190,6	195,14

Keterangan : BB = Berat Badan

Tabel 11

Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus Jantan Kelompok Kontrol Perlakuan

Tikus	BB Hari Ke 1 (g)	BB Hari ke 7 (g)	BB Hari Ke 14 (g)	BB Hari Ke 21 (g)	BB Hari Ke 28 (g)
Tikus 1	174,9	160,9	150,4	150,7	150,0
Tikus 2	209,6	207,8	201,2	200,8	198,8
Tikus 3	184,6	181,1	183,6	177,1	174,9
Tikus 4	144,7	141,2	137,7	130,9	130,4
Tikus 5	146,5	143,3	143,8	139,2	140,1
Rata-Rata	172,06	167,44	163,34	159,74	158,84

Keterangan : BB = Berat Badan

Tabel 12

Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus Jantan Kelompok Uji Dosis 1

Tikus	BB Hari Ke 1(g)	BB Hari ke 7 (g)	BB Hari Ke 14 (g)	BB Hari Ke 21 (g)	BB Hari Ke 28 (g)
Tikus 1	170,9	169,6	169,7	198,5	199,2
Tikus 2	208,6	208,2	191,1	193,3	198,6
Tikus 3	196,4	197,1	190,2	194,7	205,8
Tikus 4	150,7	148,9	139,0	16,	177,9
Tikus 5	146,2	144,4	137,2	147,8	160,7
Rata					
Rata	174,56	173,64	165,44	179,66	188,44

Keterangan : BB = Berat Badan

Tabel 13

Data Berat Badan Hari ke1,7,14,21,28 tikus Jantan Kelompok Uji Dosis 2

Tikus	BB Hari Ke 1(g)	BB Hari ke 7 (g)	BB Hari Ke 14 (g)	BB Hari Ke 21 (g)	BB Hari Ke 28 (g)
Tikus 1	219,8	207,9	206,9	209,8	209,3
Tikus 2	186,8	184,2	179,5	182,1	183,7
Tikus 3	182,8	180,3	178,5	183,1	184,9
Tikus 4	183,7	181,5	180,6	194,1	195,6
Tikus 5	148,4	146,9	145,0	157,9	174,0
Rata-					
Rata	184,3	180,16	178,1	185,4	189,5

Keterangan : BB = Berat Badan



## Lampiran 1

Uji Normalitas Menurut Shapiro-wilk Terhadap Data Pengukuran Tekanan  
Darah Arteri Rata-Rata Tikus Putih Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan  
(SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data tekanan darah arteri rata-rata tikus  
pada tiap kelompok perlakuan terdistribusi normal

Hipotesa

$H_0$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus terdistribusi  
normal

$H_a$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus tidak  
terdistribusi normal

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Kelompok	Shapiro_wilk		
	Statistik	Derajat kebebasan	Signifikansi
Kontrol	0,908	5	0,453
Kontrol	0,987	5	0,967
Perlakuan			
Uji Dosis 1	0,845	5	0,180
Uji Dosis 2	0,964	5	0,833

Kesimpulan : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus putih jantan pada tiap kelompok perlakuan terdistribusi normal.



## Lampiran 2

Uji Homogenitas Varians Menurut Levene Terhadap Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus putih Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk melihat apakah data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada tiap kelompok perlakuan homogen atau tidak

Hipotesis

$H_0$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus bervariasi homogen

$H_a$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus tidak bervariasi homogen

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Pengukuran	Statistik Levene	Derajat Kebebasan antar kelompok	Derajat Kebebasan dalam kelompok	Signifikansi
Tekanan Darah	0,648	3	16	0,596

Kesimpulan : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus putih jantan pada tiap kelompok perlakuan bervariasi homogen.

### Lampiran 3

Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Data Pengukuran Tekanan Darah

Rata-Rata Tikus Putih Jantan pada 4 Kelompok Perlakuan

(SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan

Hipotesis :

$H_0$  : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan berbeda secara bermakna

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Sumber Keragaman	Jumlah Kuadrat	Drajat kebebasan	Rata-rata jumlah kuadrat	F	Signifikansi
Antar kelompok	6501,400	3	2167,133	101,743	0,000
Dalam kelompok	340,800	16	21,300		
Jumlah	6842,200	19			

Kesimpulan : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus putih jantan pada 4 kelompok perlakuan berbeda secara bermakna.

## Lampiran 4

Uji Beda Nyata Terkecil Terhadap Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus putih Jantan Pada 4 Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Hipotesis :

$H_0$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan berbeda secara bermakna

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

(I) Kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Kontrol	-15,000*	2,919	0,000	-22,19	-9,81
	Uji Dosis 1	17,200*	2,919	0,000	11,01	23,39
	Uji Dosis 2	32,000*	2,919	0,000	25,81	38,19
Kontrol Perlakuan	Kontrol	16,000*	2,919	0,000	-9,81	22,19
	Uji Dosis 1	33,200*	2,919	0,000	27,01	39,39
	Uji dosis 2	48,000*	2,919	0,000	41,81	54,19
Uji dosis 1	Kontrol	-17,200*	2,919	0,000	-23,39	-11,01
	Kontrol Perlakuan	-33,200*	2,919	0,000	-39,39	-27,01
	Uji Dosis 2	14,800*	2,919	0,000	8,61	20,99
Uji Dosis 2	Kontrol	-32,000*	2,919	0,000	-38,19	-25,81
	Kontrol Perlakuan	48,000*	2,919	0,000	-54,19	-41,81
	Uji Dosis 1	-14,800*	2,919	0,000	-20,99	-8,61

\*The mean difference is significant at the .05 level

Kesimpulan : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus putih jantan pada 4 kelompok perlakuan berbeda secara bermakna.

## Lampiran 5

Uji Normalitas Menurut Shapiro\_wilk Terhadap Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus Putih Betina Pada Tiap Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data tekanan darah arteri rata-rata tikus pada tiap kelompok perlakuan terdistribusi normal

Hipotesis

$H_0$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus Terdistribusi Normal

$H_a$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus Tidak Terdistribusi Normal

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Kelompok	Shapiro_wilk		
	Statistik	Derajat kebebasan	Signifikansi
Kontrol	0,987	5	0,967
Kontrol	0,902	5	0,421
Perlakuan			
Uji Dosis 1	0,979	5	0,928
Uji Dosis 2	0,987	5	0,967

Kesimpulan : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus putih betina pada tiap kelompok perlakuan, terdistribusi normal.



## Lampiran 6

### Uji Homogenitas Varians Menurut Levene Terhadap Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus Betina Pada Tiap Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk melihat apakah data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada tiap kelompok perlakuan homogen atau tidak

Hipotesis

$H_0$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus bervariasi homogen

$H_a$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus tidak bervariasi homogen

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Pengukuran	Statistik Levene	Derajat Kebebasan antar kelompok	Derajat Kebebasan dalam kelompok	Signifikansi
Tekanan Darah	0.190	3	16	0.901

Kesimpulan : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus putih betina pada tiap kelompok perlakuan bervariasi homogen.

## Lampiran 7

Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Data Pengukuran Tekanan Darah Rata-Rata Tikus Betina pada 4 Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan

Hipotesis :

$H_0$  : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan berbeda secara bermakna

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Sumber Keragaman	Jumlah Kuadrat	Drajat kebebasan	Rata-rata jumlah kuadrat	F	Signifikansi
Antar kelompok	3683.800	3	1227.933	118.071	0.000
Dalam kelompok	166.400	16	10.400		
Jumlah	3850.200	19			

Kesimpulan : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus putih betina pada 4 kelompok perlakuan berbeda secara bermakna.

## Lampiran 8

Uji Beda Nyata Terkecil Terhadap Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata Tikus Betina Pada 4 Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Hipotesis :

$H_0$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan tidak berbeda secara bermakna

$H_a$  : Data pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4 kelompok perlakuan berbeda secara bermakna

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean difference (I-J)	Std.Error	Sig.	95% confidence interval	
					Lower bound	Upper bound
Kontrol	Kontrol	-19,000*	2,040	0,000	-23,92	-15,28
	Perlakuan Uji Dosis 1	10,400*	2,040	0,000	6,80	14,72
	Uji Dosis 2	16,000*	2,040	0,000	11,68	20,32
Kontrol	Kontrol	19,600*	2,040	0,000	15,28	23,92
	Perlakuan Uji Dosis 1	30,000*	2,040	0,000	25,68	34,32
	Uji Dosis 2	35,600*	2,040	0,000	31,28	39,92
Uji Dosis 1	Kontrol	-10,400*	2,040	0,000	-14,72	-6,08
	Kontrol perlakuan	-30,000*	2,040	0,000	-34,32	-25,68
	Uji Dosis 2	5,600*	2,040	0,000	1,28	9,92
Uji Dosis 2	Kontrol	-16,000*	2,040	0,000	-20,23	-11,68
	Kontrol	-35,600*	2,040	0,000	-39,92	-31,28
	Perlakuan Uji Dosis 1	-5,600*	2,040	0,000	-9,92	-1,28

\*The mean difference is significant at the .05 level

Kesimpulan : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus putih betina pada 4 kelompok perlakuan berbeda secara bermakna.

## Lampiran 9

Uji Normalitas Menurut Shapiro\_wilk Terhadap Data Pengukuran Berat  
Badan Tikus Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data Berat Badan pada tiap kelompok perlakuan terdistribusi normal

Hipotesa

$H_0$  : Data Pengukuran Berat Badan Tikus Terdistribusi Normal

$H_a$  : Data Pengukuran Berat Badan Tikus Tidak Terdistribusi Normal

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Kelompok	Berat Badan	Shapiro-Wilk		
		Statistik	Derajat Kebebasan	Signifikansi
Kontrol	Hari ke-1	0,965	5	0,846
	Hari ke-7	0,967	5	0,857
	Hari ke-14	0,921	5	0,535
	Hari ke-21	0,931	5	0,600
	Hari ke-28	0,951	5	0,734
Kontrol Perlakuan	Hari ke-1	0,920	5	0,530
	Hari ke-7	0,909	5	0,464
	Hari ke-14	0,880	5	0,309
	Hari ke-21	0,931	5	0,600
	Hari ke-28	0,938	5	0,651
Uji Dosis 1	Hari ke-1	0,917	5	0,508
	Hari ke-7	0,909	5	0,460
	Hari ke-14	0,897	5	0,394
	Hari ke-21	0,969	5	0,866
	Hari ke-28	0,957	5	0,790
Uji Dosis 2	Hari ke-1	0,912	5	0,480
	Hari ke-7	0,905	5	0,436
	Hari ke-14	0,833	5	0,147
	Hari ke-21	0,833	5	0,148
	Hari ke-28	0,880	5	0,310

Kesimpulan : Data pengukuran berat badan tikus putih jantan pada tiap kelompok perlakuan terdistribusi Normal.



## Lampiran 10

Uji Homogenitas Varians Menurut Levene Terhadap Data Pengukuran Berat Badan Tikus Jantan Pada Tiap Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk melihat apakah data pengukuran Berat Badan tikus pada tiap kelompok perlakuan homogen atau tidak

Hipotesis

$H_0$  : Data Pengukuran Berat Badan tikus bervariasi homogen

$H_a$  : Data Pengukuran Berat Badan tikus tidak bervariasi homogen

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Pengukuran	Statistik Levene	Derajat Kebebasan antar kelompok	Derajat Kebebasan dalam kelompok	Signifikansi
Berat Badan	0,662	19	80	0,844

Kesimpulan : Data pengukuran berat badan tikus putih jantan pada tiap kelompok perlakuan bervariasi homogen.

## Lampiran 11

Uji Analisis Varian Satu Arah Terhadap Data Pengukuran Berat Badan Tikus  
Jantan pada 4 Kelompok Perlakuan (spss 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan data pengukuran  
Berat Badan tikus pada 4 kelompok perlakuan

Hipotesis :

$H_0$  : Data Pengukuran Berat Badan tikus pada 4 kelompok perlakuan tidak  
berbeda secara bermakna

$H_a$  : Data Pengukuran Tekanan Darah Arteri Rata-Rata tikus pada 4  
kelompok perlakuan berbeda secara bermakna

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Sumber Keragaman	Jumlah Kuadrat	Drajat kebebasan	Rata-rata jumlah kuadrat	F	Signifikansi
Antar kelompok	11207,393	19	589,863	1,056	0,411
Dalam kelompok	44687,344	80	558,592		
Jumlah	55894,737	99			

Kesimpulan : Data Pengukuran Berat Badan tikus putih jantan pada 4 kelompok perlakuan tidak berbeda secara bermakna.

## Lampiran 12

Uji Normalitas Menurut Shapiro\_wilk Terhadap Data Pengukuran Berat Badan Tikus Betina Pada Tiap Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data Berat Badan pada tiap kelompok perlakuan terdistribusi normal

Hipotesa

$H_0$  : Data Pengukuran Berat Badan Tikus Terdistribusi Normal

$H_a$  : Data Pengukuran Berat Badan Tikus Tidak Terdistribusi Normal

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Kelompok	Berat Badan	Shapiro-Wilk		
		Statistik	Derajat kebebasan	Signifikansi
Kontrol	Hari ke-1	0,900	5	0,407
	Hari ke-7	0,895	5	0,380
	Hari ke-14	0,897	5	0,394
	Hari ke-21	0,913	5	0,488
	Hari ke-28	0,913	5	0,488
Kontrol Perlakuan	Hari ke-1	0,805	5	0,089
	Hari ke-7	0,392	5	0,370
	Hari ke-14	0,991	5	0,983
	Hari ke-21	0,932	5	0,611
	Hari ke-28	0,952	5	0,753
Uji Dosis 1	Hari ke-1	0,989	5	0,656
	Hari ke-7	0,837	5	0,156
	Hari ke-14	0,892	5	0,367
	Hari ke-21	0,935	5	0,639
	Hari ke-28	0,910	5	0,465
Uji Dosis 2	Hari ke-1	0,893	5	0,371
	Hari ke-7	0,787	5	0,064
	Hari ke-14	0,929	5	0,590
	Hari ke-21	0,867	5	0,253
	Hari ke-28	0,954	5	0,764

Kesimpulan : Data pengukuran berat badan tikus putih betina pada tiap kelompok perlakuan terdistribusi Normal.

## Lampiran 13

Uji Homogenitas Varians Menurut Levene Terhadap Data Pengukuran Berat Badan Tikus Betina Pada Tiap Kelompok Perlakuan (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk melihat apakah data pengukuran Berat Badan tikus pada tiap kelompok perlakuan homogen atau tidak

Hipotesis

$H_0$  : Data Pengukuran Berat Badan tikus bervariasi homogen

$H_a$  : Data Pengukuran Berat Badan tikus tidak bervariasi homogen

Pengambilan Keputusan

Jika nilai signifikansi  $\geq 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Pengukuran	Statistik Levene	Derajat Kebebasan antar kelompok	Derajat Kebebasan dalam kelompok	Signifikansi
Berat Badan	3,962	19	80	0,000

Kesimpulan : Data pengukuran berat badan tikus putih betina pada tiap kelompok perlakuan tidak bervariasi homogen.