

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN  
CINCAU HIJAU (*Cyclea barbata* Miers.) PADA TIKUS WISTAR  
JANTAN YANG DIINDUKSI ADRENALIN**



**Oleh :**

**Dwi Monica Sari  
20144228A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2018**

**UJI AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN  
CINCAU HIJAU (*Cyclea barbata* Miers.) PADA TIKUS WISTAR  
JANTAN YANG DIINDUKSI ADRENALIN**



**Oleh :**

**Dwi Monica Sari  
20144228A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2018**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

### UJI AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN CINCAU HIJAU (*Cyclea barbata* Miers.) PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI ADRENALIN

Dwi Monica Sari  
20144228A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 13 Agustus 2018

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

Dr. Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Sri Rejeki Handayani, M.Farm., Apt.

Penguji :

1. Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt.
2. Dwi Ningsih, M.Farm., Apt.
3. Fitri Kurniasari, M.Farm., Apt.
4. Sri Rejeki Handayani, M.Farm., Apt.

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Takut akan TUHAN adalah permulaan pengetahuan, tetapi orang bodoh menghina hikmat dan didikan.

Amsal 1 : 7

“Sebab TUHAN, Dia sendiri akan berjalan di depanmu, Dia sendiri akan menyertai engkau, Dia tidak akan membiarkan engkau dan tidak akan meninggalkan engkau; janganlah takut dan janganlah patah hati.”

Ulangan 31 : 8

For surely there is a future, and your hope will not be cut off.

Proverb 23 : 18

**Skripsi ini saya persembahkan pada:**

**✠ Allah Bapa dan Tuhan Yesus Kristus,**

**Kedua orang tua, kakak, adik dan keluarga besar**

**Persekutuan Mahasiswa Kristen Katharos**

**Semua orang – orang yang ku kasihi**

**Almamater, Bangsa & Negara**

## **PERNYATAAN**

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 13 Agustus 2018



Dwi Monica Sari

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yesus Kristus karena kasih karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“UJI AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN CINCAU HIJAU (*Cyclea barbata* Miers.) PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI ADRENALIN”** Skripsi ini disusun untuk melengkapi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini dan dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Djoni Tarigan, M.BA. selaku Rektor Universitas Setia Budi, Surakarta
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. Selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dwi Ningsih, M.Farm.,Apt. Selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Yane Dila Keswara, M.Sc.,Apt. Selaku pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan, masukan, arahan dan selama S1 di farmasi telah memberikan waktunya untuk membimbing kami.
5. Dr. Ika Purwidyaningrum., M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan dan saran selama penulisan skripsi ini.
6. Sri Rejeki Handayani., M.Farm., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan dan saran selama penulisan skripsi ini.
7. Tim penguji yang telah memberikan saran dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Segenap Dosen pengajar, Karyawan dan Staf Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, yang telah membantu selama penelitian skripsi ini.

9. Babah Andreas Sawit dan mamah Arit, kakak Lia Kristiana Sari, adik Sariswan dan Stevanus Dhio, serta seluruh keluarga besar yang selalu mendoakan, menguatkan dan menasehati, sehingga menjadi motivasi dan semangat yang sangat berarti bagi penulis.
10. Teman-teman yang kukasihi, Santi dan Kristin tim skripsi dan pak Suhar, squad dolan, MUDA 2014, serta keluargaku PMK Katharos seluruh kakak dan adik-adik yang selalu memberikan doa, semangat dan dukungan.
11. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini, masih terdapat banyak kekurangan. Kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Surakarta, 13 Agustus 2018

Dwi Monica Sari

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN SKRIPSI .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRAC .....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
A. Tanaman Cincau Hijau ( <i>Cyclea barbata</i> Miers.).....	6
1. Sistematika tanaman.....	6
2. Morfologi tanaman .....	6
3. Mikroskopis daun.....	7
4. Penyebaran, habitat dan pemanenan .....	7
5. Kandungan cincau hijau .....	7
5.1. Flavonoid. ....	8
5.2. Polifenol.....	8
5.3. Alkaloid.....	9
B. Simplisia .....	10
1. Simplisia .....	10
2. Pengeringan .....	10
C. Tinjau Tentang Ekstrak .....	11
1. Pengertian ekstrak .....	11

2.	Pembagian ekstrak.....	12
3.1	Ekstrak kering.....	12
3.2	Ekstrak kental.....	12
3.3	Ekstrak cair.....	12
D.	Fraksinasi.....	13
E.	Hipertensi.....	13
1.	Definisi Hipertensi.....	13
2.	Patofisiologi Hipertensi.....	14
3.	Faktor Penyebab Hipertensi.....	14
3.1	Genetik / riwayat keluarga.....	15
3.2	Usia.....	15
3.3	Ras/ etnis.....	15
3.4	Jenis kelamin.....	15
4.	Gejala.....	16
F.	Terapi Hipertensi.....	17
1.	Farmakologi.....	17
1.1	<i>ACE Inhibitor</i> .....	17
1.2	Diuretik.....	17
1.3	<i>Ca Chanel Blockers</i> .....	17
1.4	<i>ARB (Angitensin Receptor Blockers)</i> .....	17
1.5	<i>Beta Blockers</i> .....	17
2.	Non Farmakologi.....	18
G.	Metode Pengujian.....	18
1.	Metode <i>Invasive</i> .....	18
2.	Metode <i>Non Invasive</i> .....	18
H.	Adrenalin.....	19
I.	Atenolol.....	20
J.	Hewan Uji.....	21
1.	Sistematika hewan uji.....	21
2.	Karakteristik utama tikus.....	21
3.	Jenis kelamin tikus.....	22
4.	Penanganan tikus.....	22
K.	Landasan Teori.....	22
L.	Hipotesis.....	24
M.	Kerangka Pikir Penelitian.....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....		26
A.	Populasi dan Sampel.....	26
1.	Populasi.....	26
2.	Sampel.....	26
B.	Variabel Penelitian.....	26
1.	Identifikasi variabel utama.....	26
2.	Klasifikasi variabel utama.....	26
3.	Definisi operasional variabel utama.....	27
C.	Alat dan Bahan.....	28
1.	Bahan.....	28

1.1. Bahan sampel .....	28
1.2. Bahan kimia .....	28
1.3. Hewan uji .....	28
2. Alat .....	28
2.1 Alat ekstraksi dan fraksinasi.....	28
2.2 Alat pengukur tekanan darah .....	28
D. Jalannya Penelitian.....	28
1. Determinasi daun cincau hijau ( <i>Cyclea barbata</i> Miers.).....	28
2. Pengeringan dan penyebukan daun cincau hijau .....	29
3. Penetapan susut pengeringan .....	29
4. Pembuatan ekstrak daun cincau hijau .....	29
5. Uji Bebas Etanol Pada Ekstrak .....	30
6. Fraksinasi ekstrak etanol dengan <i>n</i> -heksana, etil asetat dan air.....	30
7. Identifikasi kandungan senyawa .....	31
6.1 Identifikasi Alkaloid .....	31
6.2 Identifikasi flavonoid.....	32
6.3 Identifikasi saponin .....	32
6.4 Tanin .....	32
8. Penetapan dosis .....	32
7.1 Dosis atonolol.....	32
7.2 Dosis adrenalin .....	32
7.3 Dosis ekstrak. Dosis efektif ekstrak pada penelitian sebelumnya adalah 120 mg/kgbb tikus.....	32
7.4 Dosis fraksi .....	32
7.5 Dosis Na CMC .....	33
9. Persiapan hewan uji.....	33
10. Penggunaan <i>Tail Cuff</i> .....	34
E. Analisis Hasil.....	34
F. Skema Penelitian.....	35
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	 36
A. Determinasi Daun Cincau Hijau .....	36
B. Hasil Pengeringan dan Pembuatan Serbuk Daun Cincau Hijau ....	36
C. Hasil Penetapan Susut Pengeringan .....	37
D. Hasil Pembuatan Ekstrak.....	37
E. Hasil Uji Bebas Etanol .....	38
F. Hasil Fraksinasi Ekstrak Etanol.....	38
G. Hasil Identifikasi Kandungan Senyawa .....	39
 Tabel 8. Hasil identifikasi ekstrak dan fraksi daun cincau hijau.....	 40
H. Hasil Penetapan Dosis .....	40
I. Hasil Pengukuran Tekanan Darah.....	41
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	 47

A. Kesimpulan.....	47
B. Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA .....	48
LAMPIRAN .....	52

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Daun cincau hijau ( <i>Cyclea barbata</i> Miers).....	6
Gambar 2. Struktur kimia tetrandrin.....	10
Gambar 3. Struktur Kimia Adrenalin (Ditjen POM 2014). ....	19
Gambar 4. Struktur Kimia Atenolol (Ditjen POM 2014). ....	20
Gambar 5. Skema Kerangka Pikir Penelitian.....	25
Gambar 6. Skema Ekstraksi Serbuk Daun Cincau Hijau.....	30
Gambar 7. Skema Fraksinasi Ekstrak Daun Cincau Hijau. ....	31
Gambar 8. Skema jalannya penelitian .....	35
Gambar 9. Histogram rata-rata tekanan darah sistolik.....	43
Gambar 10. Histogram rata-rata tekanan darah diastolik .....	45

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah berdasarkan JNC 7 .....	14
Tabel 2. Persentase bobot kering terhadap bobot basah daun cincau hijau .....	36
Tabel 3. Hasil persentase kadar kelembaban serbuk daun cincau hijau .....	37
Tabel 4. Hasil persentase serbuk daun cincau hijau ke dalam ekstrak etanol daun cincau .....	38
Tabel 5. Hasil uji bebas etanol daun cincau hijau .....	38
Tabel 6. Hasil persentase rendemen fraksi daun cincau hijau.....	38
Tabel 7. Hasil identifikasi serbuk, ekstrak, dan fraksi daun cincau hijau.....	39
Tabel 8. Hasil identifikasi organoleptis ekstrak dan fraksi daun cincau hijau .....	44
Tabel 9. Rata-rata dan SD tekanan darah sistolik pada berbagai kelompok perlakuan .....	41
Tabel 10. Rata-rata dan SD tekanan darah diastolik pada berbagai kelompok perlakuan .....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Surat Hasil Determinasi.....	53
Lampiran 2. Foto Daun Cincau Hijau .....	54
Lampiran 3. Foto <i>Vacum Buchner</i> , Evaporator, dan Corong Pisah.....	55
Lampiran 4. Foto Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat .....	56
Lampiran 5. Foto Identifikasi Kandungan Senyawa .....	57
Lampiran 6. Foto Alat CODA.....	58
Lampiran 7. Perhitungan rumus Federer.....	59
Lampiran 8. Perhitungan rendemen serbuk daun cincau hijau ( <i>Cyclea barbata</i> Miers) terhadap simplisia .....	60
Lampiran 9. Perhitungan Susut Pengeringan .....	61
Lampiran 10. Perhitungan Rendemen Ekstrak.....	62
Lampiran 11. Perhitungan Rendemen Fraksi .....	63
Lampiran 12. Perhitungan Dosis .....	64
Lampiran 13. Berat Badan Tikus dan Volume Pemberian .....	68
Lampiran 14. Data perolehan rata-rata dan SD tekanan darah sistolik .....	69
Lampiran 15. Data perolehan rata-rata dan SD tekanan darah diastolik .....	70
Lampiran 16. Data statistik tekanan darah sistolik.....	71
Lampiran 17. Data statistik tekanan darah diastolik.....	77

## INTISARI

**SARI, D.M.,2018, UJI AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI FRAKSI ETIL ASETAT DAUN CINCAU HIJAU (*Cyclea barbata* Miers.) PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI ADRENALIN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Ekstrak daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) diketahui mengandung flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin yang berperan dalam menurunkan tekanan darah. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui fraksi etil asetat daun cincau hijau memiliki aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan yang diinduksi adrenalin dan untuk mengetahui dosis efektif fraksi etil asetat daun cincau hijau.

Sebanyak 24 ekor tikus yang terbagi dalam 6 kelompok perlakuan yaitu: kelompok kontrol sakit (CMC 0,5%), kelompok obat pembanding (atenolol), kelompok ekstrak dosis efektif (120 mg/kgbb), dan tiga kelompok fraksi etil asetat (dosis 2,4 mg/kgbb, 4,6 mg/kgbb, dan 9,6mg/kgbb). Hewan uji diberi perlakuan selama 30 hari dan diinduksi adrenalin pada hari ke 30, pengukuran tekanan darah dilakukan sebanyak 3 kali yaitu , tekanan darah awal ( $T_0$ ), tekanan darah 5 menit setelah diinduksi adrenalin ( $T_1$ ), dan tekanan darah 10 menit setelah diinduksi adrenalin ( $T_2$ ).

Hasil penelitian ini adalah fraksi etil asetat daun cincau hijau memiliki aktivitas antihipertensi pada tikus wistar jantan yang diinduksi adrenalin. Dosis efektif fraksi etil asetat daun cincau hijau adalah dosis 9,6 mg/kgbb pada tikus wistar jantan yang diinduksi adrenalin.

---

**Kata kunci :** daun cincau hijau, adrenalin, antihipertensi.

## ABSTRAC

**SARI, D.M.,2018, ANTIHYPERTENSIVE ACTIVITY TEST FRACTION ETHYL ACETATE OF GREEN GRASS JELLY (*Cyclea barbata* Miers.) LEAVES ON ADRENALINE INDUCED MALE RAT WISTAR, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Green graa jelly leaves (*Cyclea barbata* Miers.) are known to contain flavonoids, alkaloids and polyphenols that play a role in lowering blood pressure. The purpose of this study to determine ethyl acetate fraction of green grass jelly leaves has antihypertensive activity in male Wistar rats induced adrenaline and to determine the effective dose of ethyl acetate fraction of green jelly leaves.

As many as 24 mice were divided into 6 treatment groups; sick control group (0.5% CMC), comparison drug group (atenolol), effective extract group (120 mg/kg BW), and three groups ethyl acetate fraction (dose 2,4 mg/kg BW, 4,8 mg/kg BW, and 9,6 mg/kg BW). Test animals were treated for 30 days and induced by adrenaline on day 30, blood pressure measurements were carried out 3 times, first blood pressure ( $T_0$ ), blood pressure 5 minutes after adrenaline induction ( $T_1$ ), and blood pressure 10 minutes after adrenaline induced ( $T_2$ ).

The results of research is green grass jelly leaves ethyl acetate fraction had antihypertensive activity in adrenaline-induced male wistar rats. The effective dose of green grass jelly leaves ethyl acetate fraction is a dose of 9.6 mg /kg BW in adrenaline induced male wistar rats.

---

**Keyword :** green grass jelly leaves, adrenaline, antihypertensive

# BAB I PENDAHULUAN

## A. Latar Belakang Masalah

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, secara global merupakan penyebab utama peningkatan mortalitas kardiovaskular, kematian mendadak, stroke, penyakit jantung koroner, gagal jantung, fibrilasi atrium, penyakit arteri perifer, dan insufisiensi ginjal. Hipertensi mempengaruhi sekitar 25% orang dewasa di seluruh dunia dan diperkirakan menyebabkan lebih dari tujuh juta kematian setiap tahun, dan sekitar 13% dari jumlah total kematian di seluruh dunia (Robert, 2012; Pantelis and George, 2008).

Hipertensi adalah suatu keadaan ketika tekanan darah di pembuluh darah meningkat secara kronis. Hal tersebut dapat terjadi karena jantung bekerja lebih keras memompa darah untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi tubuh. Prevalensi hipertensi di Indonesia yang didapat melalui pengukuran pada umur  $\geq 18$  tahun sebesar 25,8 %, tertinggi di Bangka Belitung (30,9%), diikuti Kalimantan Selatan (30,8%), Kalimantan Timur (29,6%) dan Jawa Barat (29,4%). Prevalensi hipertensi di Indonesia yang didapat melalui kuesioner terdiagnosis tenaga kesehatan sebesar 9,4 %, yang didiagnosis tenaga kesehatan atau sedang minum obat sebesar 9,5 %. Jadi, ada 0,1 % yang minum obat sendiri. Responden yang mempunyai tekanan darah normal tetapi sedang minum obat hipertensi sebesar 0,7 %. Jadi prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 26,5 % (25,8% + 0,7 %) (Risksda, 2013).

Obat-obat untuk antihipertensi dikenal lima kelompok lini pertama (*first line drug*) yang lazim digunakan untuk pengobatan awal hipertensi, yaitu : Diuretik, penyekat reseptor beta adrenergik ( $\beta$ -bloker), penghambat *angiotensin-converting enzyme* (*ACE-inhibitor*), penghambat reseptor angiotensin (*Angiotension-receptor blocker, ARB*), dan antagonis kalsium. Pada *JNC VII*, penyekat alfa adrenergik ( $\alpha$ -bloker) tidak dimasukkan dalam kelompok obat lini pertama, padahal sebelumnya termasuk lini pertama. Obat yang dianggap lini

kedua yaitu : penghambat saraf adrenergik, agonis  $\alpha$ -2 sentral, dan vasodilator (Farmakologi dan Terapi, 2012).

Tekanan darah ditentukan oleh dua faktor utama, yaitu curah jantung (*cardiac output*) dan resistensi vaskular perifer (*peripheral vascular resistance*). Curah jantung merupakan hasil kali antara frekuensi denyut jantung dengan isi sekuncup (*stroke volume*), sedangkan isi sekuncup ditentukan oleh aliran balik vena (*venous return*) dan kekuatan kontraksi miokard. Resistensi perifer ditentukan oleh tonus otot polos pembuluh darah dan viskositas darah. Semua parameter diatas dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain sistem saraf simpatis dan parasimpatis, sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) dan faktor lokal berupa bahan-bahan vasoaktif yang diproduksi oleh sel endotel pembuluh darah (Farmakologi dan Terapi, 2012).

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibedakan menjadi 2, hipertensi esensial (primer) dan hipertensi non esensial (sekunder) (Kumar V *et al*, 2003). Hipertensi esensial adalah suatu kondisi dimana adanya suatu peningkatan persisten tekanan arteri yang dihasilkan oleh ketidakaturan mekanisme kontrol homeostatik. Hipertensi sekunder adalah hipertensi persisten akibat kelainan yang disebabkan oleh penyakit lain (Septian BA *et al*, 2014).

Pengobatan penyakit hipertensi pada umumnya membutuhkan jangka waktu yang panjang. Faktor keamanan penggunaan obat jangka panjang menjadi perhatian utama untuk pemilihan obat (Sukamdar EY. 2006). Obat-obat kimia antihipertensi di pasaran tergolong mahal, sementara prinsipnya obat antihipertensi harus diminum seumur hidup agar tekanan darah pasien dapat dikontrol (Malik, 2012).

Fenomena *back to nature* yang melanda masyarakat menyebabkan konsumsi pangan, minuman kesehatan dan obat dari bahan alam atau herbal meningkat. Penggunaan obat tradisional digunakan karena memiliki alasan aman (46,2%) dan mudah didapat (44%) (Fitriani Dt, 2013). Salah satu tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia khususnya masyarakat di pulau Jawa dalam mengatasi penyakit adalah tanaman cincau (Sundari F *et al*, 2014).

Cincau sudah dikenal oleh masyarakat sebagai pangan penurun panas (demam), mual, obat radang lambung, batuk dan penurun tekanan darah tinggi (Ruhnayat A, 2012). Daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) diketahui mengandung klorofil, serta senyawa bioaktif polifenol, saponin, flavonoid dan lemak. Kandungan zat aktif flavonoid dapat berperan sebagai anti-hepatotoksik, anti-HIV 1, anti-tumor, anti-inflamasi dan dapat memberikan efek vasodilatasi terhadap pembuluh darah yang membantu melindungi fungsi jantung dan flavonoid juga dapat menurunkan kekakuan arteri (Nurlela J.2015 ; Lokesh D *et al.*2012 ; Curtis JP *et al.* 2013). Tanaman cincau hijau juga diketahui mengandung alkaloid (siklein, kardioplegikum, tetrandrin, dimetil tetrandin) (Hariana Arief 2013). Kandungan daun cincau salah satunya fenol yang dalam sebuah penelitian baru-baru ini mengandung 217.80 µg/ml (Tasia WRN. 2014) dalam peranannya sebagai penurun hipertensi. Senyawa bioaktif daun cincau hijau berperan dalam 3 peran, yang pertama sebagai angiotensin receptor blocker (ARB), sebagai senyawa yang membantu mempercepat pembentukan urin (diuretik), dan juga menjadi antioksidan dalam proses stress oksidatif (Iraz M *et al.* 2001).

Obat Pengembangan Baru (OPB) adalah obat atau bahan obat berupa molekul baru, produk biologi/bioteknologi yang sedang dikembangkan dan dibuat oleh institusi riset atau industri farmasi di Indonesia dan / atau di luar negeri untuk digunakan dalam tahapan uji non-klinik dan atau uji klinik di Indonesia dengan tujuan untuk mendapatkan izin edar di Indonesia. Obat sebelum dipasarkan di Indonesia, akan terlebih dahulu melalui proses pengembangan yang panjang, mulai dari konsep pengembangan obat baru, pengembangan zat aktif, proses pembuatan, metode analisa dan pengujian non-klinik, sampai dengan program uji klinik (BPOM 2015). Pada uji praklinik obat dibagi menjadi dua tahap, yaitu uji farmakologi obat diantaranya uji aktivitas *in vitro* dan uji aktivitas *in vivo*, selanjutnya uji toksisitas obat diantaranya juga terdapat uji toksisitas *in vitro* dan uji toksisitas *in vivo*, dimana dalam uji toksisitas *in vivo* terbagi lagi menjadi uji toksisitas umum dan khusus, sedangkan uji klinik terbagi dalam 4 fase (BPOM 2015).

Dalam proses pengembangan obat didahului dengan pengenalan masalah, pada pengenalan masalah dilakukan studi riset dasar, selanjutnya adalah mencari senyawa penuntun baru, dengan cara isolasi ekstraksi dari bahan alam yang secara empiris digunakan sebagai obat tradisional, atau dari penapisan produk sintesis senyawa organik. Senyawa penuntun tersebut dikembangkan lebih lanjut melalui rancangan obat yang rasional, dengan metode optimalisasi yang sesuai (Siswandono 1998).

Pada proses pengisolasian suatu bahan alam ada beberapa prosedur diantaranya ekstraksi dan fraksinasi. Fraksinasi adalah prosedur pemisahan yang bertujuan untuk memisahkan golongan utama kandungan yang satu dari yang lain. Senyawa bersifat polar akan masuk ke pelarut polar, begitu pula senyawa yang bersifat nonpolar akan masuk ke pelarut nonpolar (Gritter *et al.* 1991). Etil asetat merupakan pelarut yang mudah diuapkan, tidak higroskopis, dan memiliki toksisitas rendah (USP 2007; Rowe *et al.* 2009; Wardhani dan Sulistyani 2012). Etil asetat dapat digunakan sebagai pelarut karena dapat menarik senyawa golongan flavonoid, alkaloid, saponin, tannin, dan polifenol. Etil asetat bersifat semi polar sehingga mampu menarik senyawa aglikon maupun glikon flavonoid, senyawa polifenol (Putri *et al.* 2013), serta senyawa alkaloid (Tengo *et al.* 2014).

Sejauh ini penelitian daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) terhadap penurunan tekanan darah dilakukan sebagai penelitian yang berbasis pangan (*food based therapy*). Pada penelitian sebelumnya daun cincau hijau dalam bentuk agar-agar diberikan dua kali sehari selama 7 hari, hasil pengukuran tekanan darah sebelum pemberian cincau hijau didapatkan rata-rata tekanan darah sistolik responden adalah 154,58 mmHg, sedangkan rata-rata tekanan darah diastolik responden adalah 94,17 mmHg. Pengukuran tekanan darah setelah pemberian cincau hijau didapatkan rata-rata tekanan darah sistolik responden adalah 132,50 mmHg, sedangkan rata-rata tekanan darah diastolik responden adalah 81,67 mmHg. Terdapat perbedaan rata-rata tekanan darah sistolik responden sebelum dan setelah pemberian cincau hijau sebesar 22,08 mmHg, dan perbedaan rata-rata tekanan darah diastolik responden sebelum dan setelah pemberian cincau hijau sebesar 12,50 mmHg. (Zulfa S Z 2016). Berdasarkan penelitian tersebut penulis

ingin mengidentifikasi lebih dalam aktivitas preventif fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) terhadap tekanan darah tikus Wistar jantan yang diinduksi adrenalin.

### **B. Rumusan Masalah**

Pertama, apakah fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) memiliki aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan yang diinduksi adrenalin?

Kedua, berapakah dosis efektif fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang menunjukkan aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan?

### **C. Tujuan Penelitian**

Pertama, untuk mengetahui fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) memiliki aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan yang diinduksi adrenalin.

Kedua, untuk mengetahui dosis efektif fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang menunjukkan aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan.

### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan dibidang farmasi tentang fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang dapat menurunkan tekanan darah (hipertensi), sehingga dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya dan pengembangan sediaan obat baru yang jelas khasian dan keamanannya sebagai antihipertensi. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi informasi yang berguna tentang daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang memiliki aktivitas antihipertensi dan diharapkan menjadi pengobatan alternatif di masyarakat luas.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tanaman Cincau Hijau (*Cyclea barbata* Miers.)

#### 1. Sistematika tanaman

Klasifikasi cincau hijau rambat menurut Bunyapraphatsara dan Lemmens, (1999).

- Kingdom : Plantae (tumbuhan)
- Sub kingdom : Tracheobionta (tumbuhan berpembuluh)
- Super divisi : Spermatophyta (menghasilkan biji)
- Divisi : Magnoliophyta (berkeping dua atau dikotil)
- Kelas : Magnoliopsida
- Sub kelas : Magnolidae
- Ordo : Ranales
- Sub ordo : Ranunculineae
- Familia : Menispermaceae
- Genus : *Cyclea*
- Spesies : *Cyclea barbata* Miers
- Nama Lokal : *Cincau* (Indonesia), *Camcao*, *Juju*, *Kepleng* (Jawa), *Camcauh*, *Tahulu* (Sunda).



**Gambar 1. Daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.).**

#### 2. Morfologi tanaman

*Cyclea barbata* Miers. atau cincau hijau rambat merupakan tanaman merambat berkayu sepanjang 8 meter, akar berdaging, tebal dan panjang, coklat

pucat dibagian luar dan keputihan atau kekuningan di bagian dalam. Waktu muda batang berbulu kasar seperti sikat, setelah itu gundul (De Padua, Bunyapraphatsara, dan Lemmns, 1999). Daun cincau rambat tidak berbau, tidak berasa, tetapi berlendir. Helaiian daun berwarna hijau kecoklatan dan berbentuk jantung. Panjangnya 5,5 cm sampai 9 cm, sedangkan lebarnya 5,5 cm sampai 9,5 cm. Ujung daun runcing, tepinya tidak rata, berambut halus, dan pancung pangkalnya tumpul. Tangkai daun memiliki panjang 2,5 cm sampai 4,5 cm (Depkes RI, 1989). Bunga jantan dengan kelopak berbulu halus dan daun mahkota berpautan, sedangkan bunga betina berjejalan di bongkol yang agak bulat. Daun buahnya menggimbal dan buahnya berbulu halus (De Padua; Bunyapraphatsara; dan Lemmns 1999).

### **3. Mikroskopis daun**

Epidermis atas terdiri dari satu lapisan sel berbentuk empat persegi panjang, kutikula tipis, dan rambut penutup terdiri dari satu sel berbentuk kerucut panjang. Epidermis bawah terdiri dari satu lapis sel, kutikula tebal, dan rambut penutup terdiri dari satu sel bentuk kerucut panjang yang lebih banyak dari pada di epidermis atas. Mesofil meliputi jaringan palisade terdiri dari dua lapis sel, batas lapisan tidak jelas, jaringan bunga karang terbentuk dari beberapa lapis sel berbentuk tidak beraturan dan memiliki banyak rongga udara. Bekas pembuluh tipe kolateral, di atas dan di bawah berkas pembuluh tersebut terdapat serabut (Depkes RI 1989).

### **4. Penyebaran, habitat dan pemanenan**

*Cyclea barbata* Miers. tumbuh tersebar di India (Assam), Myanmar, Indo-China, Thailand, Simeulue, pulau-pulau di Paparan sunda, dan Pulau Jawa. Tumbuhan ini tumbuh di hutan, termasuk hutan jati dan hutan bambu, di padang rumput dengan vegetasi semak belukar, kadang-kadang di daerah berbatu kapur, kadang-kadang dukutivasi, dan hidup di daerah dengan ketinggian di atas 1.100 m di atas permukaan laut (De Padua; Bunyapraphatsara; dan Lemmns 1999).

### **5. Kandungan cincau hijau**

Secara umum kandungan daun cincau hijau rambat adalah karbohidrat, lemak, protein, klorofil, dan senyawa-senyawa lainnya seperti polifenol,

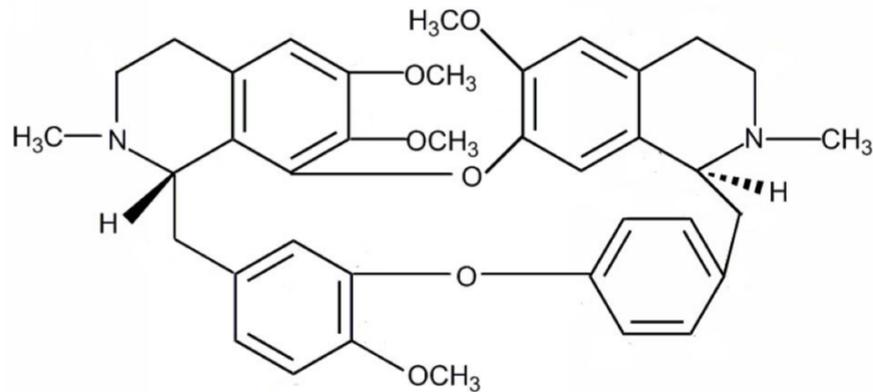
flavonoid, serta mineral-mineral dan vitaminvitain, diantaranya kalsium, fosfor, vitamin A, dan vitamin B (Djam'an 2008). Selain itu, daun cincau hijau juga mengandung alkaloid bisbenzilisokuinolin, seperti tertrandin, fangkinolin, berbamin, homoaromalin, sikleapeltin, dan sikleabarbatin (De Padua; Bunyapraphatsara; dan Lemmens 1999).

**5.1. Flavonoid.** Flavonoid akan mempengaruhi kerja dari *Angiotensin Converting Enzym (ACE)*. Penghambatan *ACE* akan menginhibisi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, yang menyebabkan vasodilatasi sehingga tahanan resistensi perifer turun dan dapat menurunkan tekanan darah. Efek lainnya dapat menyebabkan penurunan retensi air dan garam oleh ginjal, sekresi aldosteron, dan sekresi *Anti Diuretic Hormone (ADH)* oleh kelenjar hipopituitari. Sekresi aldosteron yang menurun berefek terhadap penurunan retensi air dan garam oleh ginjal, sedangkan penurunan sekresi *ADH* menyebabkan penurunan absorpsi air. Penurunan retensi air dan garam serta absorpsi air menyebabkan volume darah menurun, sehingga tekanan darah menurun (Loizzo MR *et al.* 2007). Senyawa flavonoid yang kurang polar yaitu isoflavon, flavonon, flavon, serta flavonol (Novita dan Kurniawa, 2013).

**5.2. Polifenol.** Senyawa fenolik merupakan metabolit sekunder tanaman dan memiliki fungsi fisiologis dan morfologis yang penting bagi tanaman. Fenol memiliki cincin aromatik yang membawa satu atau lebih gugus hidroksil dan strukturnya bervariasi mulai dari molekul fenolik sederhana hingga polimer kompleks. Senyawa fenol dalam keadaan murni berupa zat padat yang tidak berwarna, tetapi jika teroksidasi akan berubah menjadi gelap. Kelarutan fenol dalam air akan bertambah jika gugus hidroksil makin banyak (Winarsih 2007). Klasifikasi senyawa fenol yang terkandung dalam tumbuhan yaitu fenol sederhana, benzoquinone, asam fenolat, asetofenon, naftokuinon, xanton, bioflavonoid kumarin, stilben, turunan tirosin, asam hidroksi sinamat, flavonoid, lignan, dan tanin (Dhianawaty D, Panigoro R 2013). Senyawa fenol dalam peranannya menurunkan darah, yaitu memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah

melalui regulasi ekspresi eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) dan meningkatkan produksi NO (*Nitric Oxide*). Jumlah  $O^{2-}$  di dalam darah akan meningkat pada saat keadaan stress oksidatif.  $O^{2-}$  merupakan vasokonstriktor yang kuat yang dapat menyempitkan pembuluh darah dan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. NO akan secara cepat berinteraksi dengan  $O^{2-}$  untuk menetralkan dan menurunkan jumlah  $O^{2-}$  sehingga bioavailabilitas NO di dalam darah akan menurun. Fenol akan meningkatkan bioavailabilitas NO dengan cara mengaktifkan mekanisme eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*). Regulasi eNOS akan memproduksi NO yang bertindak sebagai vasodilator kuat yang merelaksasikan pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah (Jawi, I.M. Yasa, S.P.W 2012).

**5.3. Alkaloid.** Secara umum alkaloid sering digunakan dalam bidang pengobatan. Alkaloid berfungsi sama dengan obat-obatan  $\beta$ - blocker mempunyai khasiat inotropik negatif terhadap jantung, yang mengakibatkan penurunan curah jantung, turunnya denyut jantung dan kurangnya kekuatan kontraksi dari miokardium. Resistensi perifer kadang naik, terkadang juga tetap. Pengurangan *cardiac output* yang menyebabkan resistensi perifer menurun. Hal tersebut menyebabkan penurunan tekanan darah (Tengo NA, Bialangi N, dan Suleman N 2013). Tumbuhan cincau hijau memiliki alkaloid bisbenzilisokuinolin (tetrandrin dan fangkiolin) yang telah diisolasi dari akar cincau hijau. Telah diteliti menunjukkan efek vasodilator, hipotensif, dan agregasi platelet serta aktivitas antiinflamasi, immunosupresi, dan antiplasmodium, baik secara *in vitro* maupun secara *in vivo* (De Padua, Bunyapraphatsara, dan Lemmens 1999). Tetrandrin memiliki potensi bagus untuk memblokir saluran  $Ca^{2+}$ , efek hipnotik tetrandrine mungkin terkait dengan efek penekannya pada sistem noradrenergik selain untuk memblokir saluran kalsium. Tetrandrin sebagai obat multi target mungkin menguntungkan pasien hipertensi yang mengalami kesulitan tidur (*Phytomedicine* 2016). Tetrandrin dengan berat jenis 622,762 g/mol, rumus molekul  $C_{38}H_{42}N_2O_6$ , kurang larut dalam air (Zhao *et al.* 2013).



Gambar 2. Struktur kimia tetrandrin.

## B. Simplisia

### 1. Simplisia

Simplisia adalah bahan alami yang digunakan untuk obat dan belum mengalami perubahan proses apapun dan kecuali dinyatakan lain umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan. Berdasarkan hal itu maka simplisia dibagi menjadi tiga golongan, yaitu simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan atau mineral (Gunawan dan Mulyani 2004).

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman, atau gabungan antara ketiganya. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu sengaja dikeluarkan dari selnya. Eksudat tanaman dapat berupa zat-zat atau bahan-bahan nabati lainnya dengan cara tertentu dapat dipisahkan atau diisolasi dari tanamannya. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni (Gunawan dan Mulyani 2004).

### 2. Pengerinan

Pengerinan dapat didefinisikan sebagai penghilangan cairan dari bahan dengan menggunakan panas dan dilakukan dengan pemindahan dari permukaan ke dalam fase uap yang belum jenuh. Pengaturan pengerinan ini ditentukan pada

sifat bahan dan rupa yang diinginkan dari produk akhir. Produk tanaman obat dapat dikeringkan dengan dua cara, yaitu pengeringan secara alamiah dan buatan.

Pengeringan secara ilmiah dapat dilakukan dengan sinar matahari atau diangin-anginkan. Pengeringan dengan cara dijemur di bawah terik matahari merupakan cara yang paling mudah dan relatif murah. Simplisia cukup dihamparkan merata setipis mungkin di atas alas plastik atau tikar dan dijemur di bawah sinar matahari langsung sambil sering dibalik agar kering merata. Pengeringan menggunakan pengeringan buatan adalah pengeringan menggunakan mesin pemanas bertenaga listrik atau diesel. Panas yang dihasilkan mesin pengeringan ini lebih stabil, sehingga lebih terkontrol, tidak tergantung pada cuaca dan waktu yang dibutuhkan sedikit. Kualitas simplisia yang dihasilkan akan lebih sesuai keinginan. Namun, pengadaan alat ini membutuhkan biaya yang cukup besar.

Pengeringan bertujuan antara lain, menurunkan kadar air sehingga bahan tersebut tidak mudah ditumbuhi kapang dan bakteri, menghilangkan aktivitas enzim yang bisa menguraikan lebih lanjut kandungan zat aktif dan memudahkan dalam hal pengelolaan selanjutnya. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses pengeringan yaitu : waktu, pengeringan, suhu pengeringan, kelembapan udara, kelembapan bahan, ketebalan bahan, sirkulasi udara dan luas permukaan bahan (Gunawan dan Mulyani 2004).

### **C. Tinjau Tentang Ekstrak**

#### **1. Pengertian ekstrak**

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 1995).

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak terlarut dengan pelarut cair. Untuk mengekstraksi bahan alam, terdapat sejumlah metode menggunakan pelarut

organik atau pelarut yang mengandung air yang dapat diterapkan. Pada ekstraksi cair-padat, bahan tanaman mengalami kontak dengan pelarut. Proses keseluruhannya bersifat dinamis dan dapat disederhanakan ke dalam beberapa tahap. Pada tahap pertama, misalnya pelarut harus berdifusi ke dalam sel, pada tahap selanjutnya pelarut harus dapat melarutkan metabolit tanaman, dan akhirnya harus berdifusi keluar sel sehingga meningkatkan jumlah metabolit yang terekstraksi (Depkes RI 2000).

## **2. Pembagian ekstrak**

Ekstrak menurut sifat-sifatnya dikelompokkan menjadi :

**3.1 Ekstrak kering.** Ekstrak kering merupakan sediaan berbentuk serbuk, yang dibuat dan ekstrak tumbuhan diperoleh melalui penguapan bahan pelarut, memiliki kandungan lembap tidak lebih dari 5% (Voigt 1994).

**3.2 Ekstrak kental.** Ekstrak kental merupakan sediaan dalam bentuk lit dalam keadaan dingin dan tidak dapat dituang. Kandungan airnya berjumlah sampai 30% (Voigt 1994).

**3.3 Ekstrak cair.** Ekstrak cair diartikan sebagai sediaan cair yang dibuat sedemikian rupa sehingga 1 bagian simplisia sesuai dengan 2 bagian (kadang-kadang juga satu bagian) ekstrak cair (Voigt 1994).

## **2. Metode ekstraksi dengan maserasi**

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruang (kamar). Maserasi bertujuan untuk menarik zat-zat berkhasiat yang tahan pemanasan maupun yang tidak tahan pemanasan. Secara teknologi maserasi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi dilakukan dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan atau kamar (Depkes RI 2000).

Dasar dari maserasi adalah melarutnya bahan kandungan simplisia dari sel yang rusak, yang berbentuk pada saat penghalusan dan ekstraksi (difusi) bahan kandungan dari sel yang masih utuh. Setelah selesai waktu maserasi, artinya keseimbangan antara bahan yang diekstraksi dengan pada bagian dalam sel dengan masuk ke dalam cairan, telah tercapai maka proses difusi segera berakhir.

Selama maserasi atau proses perendaman dilakukan pengocokan berulang-ulang. Upaya ini menjamin keseimbangan konsentrasi bahan ekstraksi yang lebih cepat dalam cairan. Sedangkan keadaan diam selama maserasi menyebabkan turunnya perpindahan bahan aktif. Secara teoritis pada suatu maserasi tidak memungkinkan terjadinya ekstraksi absolut. Semakin besar perpindahan simplisia terhadap cairan pengekstraksi, akan semakin banyak hasil maserasi yang diperoleh (Voigh 1994).

#### **D. Fraksinasi**

Fraksinasi adalah prosedur pemisahan yang bertujuan untuk memisahkan golongan utama kandungan yang satu dari yang lain. Senyawa bersifat polar akan masuk ke pelarut polar, begitu pula senyawa yang bersifat nonpolar akan masuk ke pelarut nonpolar.

Secara sederhana fraksinasi dilakukan dengan menggunakan corong pisah. Jika ke dalam corang dimasukan dua pelarut yang masing-masing mempunyai kelarutan yang terbatas dalam pelarut pasangannya (misalnya eter dan air), maka senyawa cenderung terdistribusi atau terpartisi di antara kedua cairan itu. Partisi yang demikian ini merupakan persaingan antar kelarutan dalam cairan (Gritter *et al.* 1991).

#### **E. Hipertensi**

##### **1. Definisi Hipertensi**

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana seseorang mengalami peningkatan tekanan darah diatas normal. *The Joint National Community on Prevention, Detection evaluation and treatment of High Blood Preassure* dan badan kesehatan WHO dalam *International Society of Hipertension* telah sepakat tentang definisi hipertensi yaitu seseorang dianggap mengalami hipertensi apabila tekanan darah sistoliknya 140 mmHg atau lebih dan tekanan darah diastoliknya 90 mmHg atau lebih serta sedang menggunakan obat antihipertensi (Ridwan 2002).

Menurut *The servent Report on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Preassure* atau dikenal dengan JNC 7, tekanan darah

orang dewasa diklasifikasikan atas kelompok normal, prahipertensi, hipertensi tahap 1, hipertensi tahap 2. Klasifikasi berikut dapat dilihat di tabel 1.

**Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah berdasarkan JNC 7**

Kategori TD	Sistol (mmHg)		Diastol (mmHg)
<b>Normal</b>	<120	Dan	<80
<b>Prehipertensi</b>	120-139	atau	80-89
<b>Hipertensi tahap 1</b>	140-159	atau	90-99
<b>Hipertensi tahap 2</b>	≥160	atau	≥100

## 2. Patofisiologi Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit heterogen yang dapat disebabkan oleh penyebab yang spesifik (hipertensi sekunder) atau mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder bernilai kurang dari 10% kasus hipertensi, pada umumnya kasus tersebut disebabkan oleh penyakit ginjal kronik atau renovaskular. Kondisi lain yang dapat menyebabkan hipertensi sekunder antara lain *pheochromocytoma*, sindrom *causing*, hipertiroid, hiperparatiroid, aldosteron primer, kehamilan, obstruktif *sleep apnea*, dan kerusakan aorta. Beberapa obat yang dapat meningkatkan tekanan darah adalah kortikosteroid, estrogen, AINS (Antiinflamasi Non Steroid), amfetamin, sibutramin, takrolimus, eritroprotein, dan venlafaxin (Dipiro *et al.* 2009).

## 3. Faktor Penyebab Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit heterogen yang disebabkan oleh penyebab yang spesifik (hipertensi sekunder) atau mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer). Berdasarkan faktor penyebabnya hipertensi dibedakan menjadi :

**3.1 Hipertensi Primer.** Hipertensi primer atau esensial merupakan suatu kategori umum untuk peningkatan tekanan darah yang disebabkan oleh beragam penyebab yang tidak diketahui dan bukan entitas tunggal. Lebih dari 90% pasien dengan hipertensi merupakan hipertensi primer (Yogiantoro M 2009). Beberapa faktor yang diduga menjadi penyebab terjadinya hipertensi primer seperti genetik, lingkungan, hiperaktivitas susunan saraf simpatis, sistem renin angiotensin, defak dalam eksresi  $\text{Na}^+$ , dan  $\text{Ca}^+$  intraseluler, dan faktor-faktor yang

meningkatkan resiko seperti obesitas, konsumsi alkohol yang berlebih, merokok, dan polisitemia (Arif M *et al.* 2001).

**3.2 Hipertensi Sekunder.** Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang diakibatkan oleh berbagai kerusakan suatu organ. Pada sekitar 10% dan penyebab hipertensi ini dapat diketahui, yang termasuk dalam kelompok ini antar lain hipertensi akibat kelainan hormon, penyakit ginjal, hipertensi vaskuler renal, saraf pusat dan obat-obatan (Arif M *et al.* 2001).

### **3. Faktor Resiko Hipertensi**

Penyakit hipertensi memiliki beberapa faktor resiko yang dapat meningkatkan tekanan darah sehingga nilai tekanan darah menjadi tinggi. Faktor resiko dari hipertensi yaitu :

**3.1 Genetik / riwayat keluarga.** Faktor genetik pada keluarga yang memiliki riwayat hipertensi akan memiliki risiko terkena hipertensi dua kali lebih besar dibandingkan dengan keluarga yang tidak memiliki riwayat hipertensi. Terjadinya hipertensi berhubungan dengan adanya peningkatan kadar sodium intraseluler dan rendahnya rasio antara potasium individu dengan orang tuanya (Anggraini *et al.* 2009).

**3.2 Usia.** Faktor risiko hipertensi lebih besar di kalangan usia lanjut atau geriatri, prevalensi hipertensi di kalangan usia lanjut cukup tinggi yaitu 40% dengan angka kematian 50% pada usia diatas 60 tahun (Rustiana. 2014).

Melewati usia 45 tahun, dinding arteri akan mengalami penebalan karena adanya zat kolagen pada lapisan otot sehingga menyebabkan pembuluh darah menyempit dan menjadi kaku. Bertambahnya usia menyebabkan perubahan fisiologis, sehingga pada lanjut usia terjadi peningkatan resistensi perifer dan aktifitas simpatik (Anggraini *et al.* 2009).

**3.3 Ras/ etnis.** Tekanan darah lebih sering terjadi pada orang kulit hitam dan berkembang pada usia yang lebih muda dibandingkan dengan orang yang berkulit putih. Komplikasi serius yang sering terjadi pada orang kulit hitam adalah stroke, serangan jantung, dan gagal ginjal (Mayo Clinic Staff 2015).

**3.4 Jenis kelamin.** Prevalensi hipertensi pada pria sama dengan wanita. Tetapi pada pria risiko terkena kardiovaskuler lebih besar dibandingkan dengan

wanita premenopause, karena pada wanita premenopause masih memiliki hormon esterogen yang berperan dalam meningkatkan *High Density Lipoprotein* (HDL). Kadar HDL yang tinggi dapat mencegah terjadinya proses aterosklerosis pada wanita. Pada wanita setelah postmenopause, hormon esterogen tidak diproduksi lagi sehingga risiko terkena kardiovaskuler menjadi tinggi (Anggraini *et al.* 2009).

#### **4. Gejala**

Pada umumnya gejala hipertensi tidak diketahui pasti. Sebagian besar penderita baru mengetahui setelah terjadinya komplikasi pada organ lain seperti ginjal, mata, otak, dan jantung. Pada mata terjadi pendarahan retina, gangguan penglihatan, sampai pada kebutaan. Gagal jantung merupakan kelainan yang sering ditemukan pada hipertensi berat sampai kelainan koroner dan miokard. Pada otak sering terjadi pendarahan yang disebabkan oleh pecahnya mikroaneurisme yang dapat mengakibatkan kematian. Kelainan ini yang dapat terjadi adalah proses tromboemboli dan serangan iskemia otak sementara (*transient ischaemic attack*). Gagal ginjal sering dijumpai sebagai komplikasi hipertensi yang lama dan pada proses yang akut seperti pada hipertensi maligna (Schwinghammer 2006).

Gejala seperti sakit kepala, epitaksi, pusing, atau migrain, sering ditemukan sebagai gejala klinis hipertensi essensial, walaupun tidak jarang pula berjalan tanpa gejala (Sidabur dan Wigono 1998). Gejala hipertensi yang sudah terjadi komplikasi bisa berupa gangguan penglihatan, gangguan saraf, lemah jantung dan gejala lain karena penurunan fungsi ginjal. Adapun gejala umum yang mungkin dirasakan sebelumnya antara lain : pusing, mudah marah, telinga mendengung, sulit tidur, sesak nafas, rasa berat ditengkuk, mudah lelah, mata berkunang-kunang (Karyadi 2002).

Penyakit komplikasi bisa saja terjadi karena adanya kerusakan organ diantaranya organ jantung, otak, ginjal, arteri, retina. Kerusakan yang terjadi diorgan tersebut bisa akibat langsung tekanan darah pada organ, atau disebabkan oleh efek tidak langsung, antara lain adanya autoantibodi terhadap reseptor AtI angiotensin II, stress oksidatif, *down regulator* dari ekspresi *nitric oxide synthase*, dan lain-lain (Yogiantoro 2007).

## F. Terapi Hipertensi

### 1. Farmakologi

*The United Kingdom Guideline*, mengelompokkan obat-obat untuk hipertensi berdasarkan usia dan ras dimana direkomendasikan *ACE Inhibitor* sebagai lini pertama untuk pasien < 55 tahun dan CCB serta *diuretic thiazid* untuk pasien dengan usia > 55 tahun dan untuk pasien berkulit hitam (Dipiro *et al.* 2008). Berikut ini merupakan beberapa golongan obat antihipertensi, yaitu :

**1.1 ACE Inhibitor.** Obat ini menghalang perubahan *Angiotensin I* menjadi *Angiotensin II* baik secara sistemik maupun secara lokal di beberapa jaringan serta plasma. *ACE Inhibitor* juga dapat menurunkan jumlah resistensi pembuluh darah perifer, dan terjadinya penurunan tekanan darah tanpa reflek stimulasi denyut jantung dan curah jantung (Aronow *et al.* 2011).

**1.2 Diuretik.** Obat ini menghasilkan efek antihipertensi dengan menurunkan resistensi pembuluh darah perifer dalam jangka panjang sementara mengurangi volume sirkulasi darah dalam jangka pendek dengan menghambat Na reabsorpsi oleh tubulus distal (Kikuchi *et al.* 2009).

**1.3 Ca Channel Blockers.** Menghasilkan efek antihipertensi dengan menghambat *L-type-voltage-dependent* yang terlibat dalam masuknya ekstraseluler ion Ca, sehingga terjadi relaksasi pembuluh darah otot polos dan mengurangi resistensi pembuluh darah perifer (Kikuchi *et al.* 2009).

**1.4 ARB (Angiotensin Receptor Blockers).** Obat ini menghasilkan efek antihipertensi yang secara khusus mengikat *angiotensin II* reseptor tipe 1 dan menghambat vasokonstriksi kuat. Pemberian ARB menyebabkan peningkatan A II darah dan merangsang reseptor tipe 2, yang dapat mencegah terjadinya penyakit kardiovaskuler (Kikuchi *et al.* 2009).

**1.5 Beta Blockers.** *Beta-blockers* bekerja dengan menurunkan kerja jantung dan vasodilatasi pembuluh darah, yang menyebabkan detak jantung menjadi lebih lambat. Mekanisme dari *Beta-blockers* yaitu memblok aksi katekolamin seperti adrenalin dan noraadrenalin pada reseptor beta adrenergik. Meskipun *Beta-blocker* memiliki efek untuk menurunkan tekanan darah tetapi

tidak memiliki banyak efek yang positif dibandingkan dengan obat hipertensi lainnya (Dufton, 2011).

## **2. Non Farmakologi**

Penderita prehipertensi dan hipertensi dianjurkan untuk memodifikasi gaya hidup, termasuk penurunan berat badan (jika terjadi kelebihan berat badan) dan melakukan diet makanan sesuai DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Pasien juga dianjurkan untuk mengurangi asupan natrium hingga maksimal asupan natrium sebesar 1,5 g/hari (3,8 g/hari NaCl), melakukan aktivitas fisik seperti aerobik (*jogging*, renang, jalan santai, dan bersepeda), mengurangi mengkonsumsi alkohol, dan memberhentikan kebiasaan merokok (Dipiro *et al.* 2009).

## **G. Metode Pengujian**

Pengukuran tekanan darah dapat diukur dengan dua metode :

### **1. Metode *Invasive***

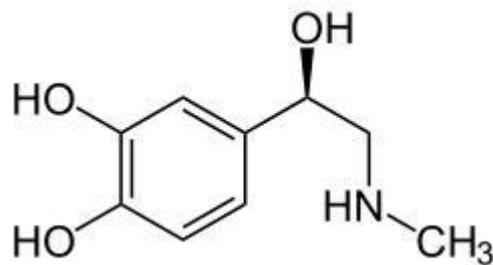
Metode ini dilakukan dengan cara menghubungkan alat pengukur tekanan darah dengan pembuluh darah secara langsung (alat tersebut harus “menginvasi” tubuh pengguna). Metode tersebut dapat menimbulkan perasaan tidak nyaman atau sakit pada pengguna, selain itu alat pengukur jenis ini harganya mahal, dan tidak bisa dipakai secara langsung oleh orang awam, melainkan harus dibantu dan diawasi oleh dokter atau tenaga ahli di bidang kesehatan.

### **2. Metode *Non Invasive***

Metode yang kedua, yaitu metode *non-invasive* dilakukan dengan cara menghubungkan alat pengukur tekanan darah dengan bagian luar tubuh manusia. Dengan demikian, tubuh pengguna tidak disusupin dengan benda apapun, sehingga pengguna akan merasa jauh lebih nyaman dibandingkan dengan menggunakan metode *invasive*. Pengukuran tekanan darah manusia secara *non-invasive* ini jauh lebih mudah dibandingkan dengan pengukuran metode *invasive*. Namun, tingkat akurasi dari alat pengukuran yang mengandung metode *non-invasive* jauh lebih rendah dari metode *invasive*.

Pengukuran tekanan darah dengan cara *Tail Cuff method* menggunakan alat *blood pressure analyzer*. Metode ini memungkinkan peneliti untuk mengetahui tekanan darah sistolik dan diastolik. Prinsip kerja pengukuran tekanan darah adalah *Cuff* ditiupkan sampai mencapai tekanan darah di atas tekanan darah sistolik, tekanan darah normal tikus yaitu  $\geq 129$  (sistolik) / 91 (diastolik) mmHg, sehingga nadi menghilang kemudian tekanan *cuff* dikurangi perlahan-lahan. Pada saat tekanan darah mencapai di bawah tekanan sistolik nadi akan muncul kembali, cara pengukuran ini sesuai dengan cara pengukuran tekanan darah menggunakan sphygmomanometer pada manusia. Pengukuran tekanan darah pada metode *Tail Cuff*, selain digunakan pada tikus juga dapat digunakan pada mencit, anjing, dan primata kecil (Ngatijan 2006; Tista 2011).

#### H. Adrenalin



Gambar 3. Struktur Kimia Adrenalin (Ditjen POM 2014).

Pada penelitian ini adrenalin digunakan sebagai induksi pada tikus agar mencapai keadaan dimana tikus tersebut mengalami kenaikan tekanan darah yang nantinya adrenalin akan diberikan pada semua kelompok perlakuan. Adrenalin atau Epinefrin (*Adrenaline, Ephinefrine*) adalah sebuah hormon yang memicu reaksi terhadap tekanan dan kecepatan gerak tubuh. Tidak hanya gerak tubuh, hormon ini pun memicu reaksi terhadap efek lingkungan seperti suara derau tinggi atau cahaya yang terang. Reaksi yang sering kita rasakan adalah frekuensi detak jantung yang meningkat, keringat dingin dan keterkejutan.

Adrenalin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101%  $C_9H_{13}NO_3$ , terhitung zat yang telah dikeringkan. Memiliki berat molekul 183,21. Sifat-sifat dari adrenalin adalah sukar larut dalam air, tidak larut dalam etanol 95% dan dalam eter, dan mudah larut dalam larutan ammonia dan dalam alkohol

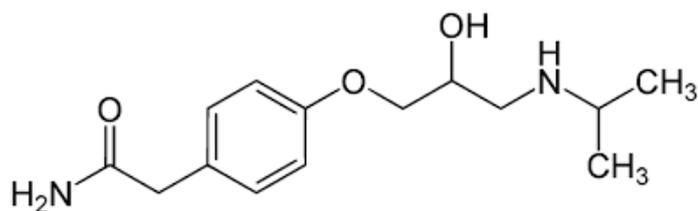
karbonat. Tidak stabil dalam alkali atau netral, berubah warna menjadi merah jika terkena udara (Dirjen 1979).

Farmakodinamik adrenalin, kerja utama adrenalin adalah pada sistem kardiovaskuler senyawa ini memperkuat daya kontraksi otot jantung (miokard) (inotropik positif: kerja  $\beta_1$ ) oleh karena itu, curah jantung meningkat pula. Akibat dari efek ini maka kebutuhan oksigen jantung jadi meningkat juga. Adrenalin mengkonstriksi arteriol dikulit, membran mukosa, dan visera (efek  $\beta$ ) aliran darah ke ginjal menurun (Mycek *et al.* 2001).

Farmakokinetik dari adrenalin yaitu adrenalin mempunyai aksi yang cepat dengan kerja yang singkat, disaat situasi darurat obat ini diberikan secara intravena, untuk memperoleh aksi yang sangat cepat dapat pula diberikan secara subkutan, pipa edoktrakeal, inhalasi, atau topikal pada mata. Pemberian peroral tidak efektif karena adrenalin dapat dirusak oleh enzim dalam usus (Mycek *et al.* 2001).

Adrenalin dapat menembus plasenta, dan diekskresikan ke ASI. Adrenalin sebesar 50% akan menempel pada protein plasma. Onset dari reaksi melalui intravena sangat cepat dengan waktu paruh obat kurang lebih 5-10 menit. Adrenalin dimetabolisme di hati dan jaringan melalui deaminasi oksidatif dan dan O-metilasi diikuti dengan reduksi atau konjugasi menggunakan asam glukoronik atau sulfat. Lebih dari 90% dari dosis intravena akan di ekskresikan melalui urin sebagai metabolit (Deglin, 2005).

### I. Atenolol



Gambar 4. Struktur Kimia Atenolol (Ditjen POM 2014).

Pada penelitian ini atenolol digunakan sebagai obat pembanding yang akan dioralkan pada tikus hipertensi kelompok pembanding. Atenolol memiliki sifat kelarutan yang mudah larut dalam metanol, agak sukar larut dalam etanol,

sukar larut dalam air dan isopropanolol. Atenolol diberikan pada pengobatan hipertensi ringan sampai sedang hingga berat. Atenolol mempunyai dosis yaitu 50 mg dan 100 mg. Mekanisme kerja dari atenolol mengurangi aktivitas produksi renin sehingga curah jantung dan resistensi perifer dapat terkontrol. Atenolol memiliki efek samping bradikardia, ekstremitas terasa dingin, pusing, rasa lelah, letargi, mengantuk, vertigo, depresi, gangguan gatroisntetinal, ruam kulit, dan mata kering (Ditjen POM 2014; Harvey & Chempe 2013).

## **J. Hewan Uji**

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar dengan berat 170-300 gram. Pengelompokan dilakukan secara acak dan terdiri dari 4 ekor tikus.

### **1. Sistematika hewan uji**

Kerajaan : Animalia  
 Filum : Chordata  
 Sub Filum : Vertebrata  
 Kelas : Mamalia  
 Sub kelas : Plasentalia  
 Ordo : Rodentia  
 Familia : Muridae  
 Genus : Rattus  
 Spesies : *Rattus Nornegicus* (Krinke 2000)

### **2. Karakteristik utama tikus**

Tikus putih merupakan hewan yang cerdas dan relatif resisten terhadap infeksi. Tikus putih umumnya mudah ditangani. Tikus dapat tinggal dalam kandang asal bisa mendengar dan melihat tikus lain. Meskipun mudah ditangani, kadang tikus menjadi lebih agresif saat diperlakukan kasar atau mengalami defisiensi nutrisi. Hewan ini harus diperlakukan dengan halus namun sigap dan makanannya harus dijaga agar tetap memenuhi kebutuhannya. (Sugiyanto 1995).

Tikus putih umumnya dikenal tiga galur yaitu Sprague- Dawley, galur Wistar dan galur Long-Evans (Malole *et al.* 1989).

Tikus memiliki suhu tubuh normal yaitu 37<sup>0</sup>C. Tikus memiliki struktur anatomi yang tidak lazim yaitu pada tempat esofagus bermuara ke dalam lambung dan tidak memiliki kantong empedu sehingga tikus tidak dapat muntah. Tikus putih yang dibiarkan dilaboratorium lebih cepat dewasa dan berkembang biak. Tikus yang dewasa rata-rata memiliki berat 170-300 gram (Smith & Mangkoewidjojo 1998).

### **3. Jenis kelamin tikus**

Tikus jenis kelamin jantan memiliki kecepatan metabolisme obat lebih cepat dibandingkan dengan tikus betina. Dalam tubuh tikus betina mengalami perubahan kondisi seperti masa kehamilan, menyusui dan menstruasi (Sugiyanto 1995).

### **4. Penanganan tikus**

Penelitian ini menggunakan tikus Wistar, tikus ini mempunyai beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian yaitu berkembang biak dengan cepat, tikus Wistar merupakan hewan *nocturnal* yang lebih aktif pada malam hari. Tikus Wistar sangat agresif dibandingkan dengan tikus SD (*Sparague Dawley*) namun hal ini tidak mempengaruhi tikus Wistar untuk tetap dapat bertahan hidup bahkan berkembang biak dengan baik di iklim tropis seperti Negara Indonesia, Laos, Filipina, Malaysia dan Singapura (Larasati 2013).

## **K. Landasan Teori**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi terjadi beriringan dengan bertambahnya usia, hal ini karena sifat elastis dari pembuluh darah menjadi berkurang dan dinding pembuluh darah arteri menjadi kaku, sehingga menyebabkan penyempitan dari pembuluh darah serta aliran darah ke jaringan dan organ–organ tubuh menjadi berkurang (Gray *et al.* 2005).

Upaya pencegahan dan penanggulangan hipertensi sangat diperlukan. Pada prinsipnya ada dua macam terapi yang bisa dilakukan, yaitu terapi farmakologis dan nonfarmakologis. Terapi nonfarmakologis dapat dilakukan dengan terapi herbal menggunakan tanaman tradisional. Salah satu tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia khususnya masyarakat pulau Jawa dalam

mengatasi hipertensi adalah tanaman cincau hijau atau *Cyclea barbata* Miers. (Shadine 2010).

Berdasarkan penelitian Heyne (1987), tanaman cincau hijau mengandung senyawa kimia seperti alkaloid, saponin, flavonoid, klorofil dan karotenoid. Penelitian Heyne ini diperkuat oleh penelitian Zakaria dan Prangdimurti (2000) yang mendapatkan bahwa tanaman cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers) mengandung alkaloid 0,98% dan total fenol 2,21%.

Pemilihan suatu pelarut yang akan digunakan dalam proses ekstraksi maupun fraksinasi harus menyesuaikan dengan sifat kandungan senyawa yang akan dituju. Sifat tersebut yaitu polaritas dari suatu senyawa dalam bahan. Hal ini terkait dengan prinsip ekstraksi yakni *like dissolves like*, suatu bahan akan mudah larut dalam pelarut dengan polaritas yang sama (Sudarmadji *et al.* 1989). Pelarut berperan dalam menghasilkan rendemen yang tinggi. Ekstrak total dapat diperoleh dengan memilih cairan pelarut yang dapat melarutkan hampir semua metabolit sekunder yang terkandung (Perwita 2011).

Fraksinasi pada prinsipnya adalah proses penarikan senyawa pada suatu ekstrak dengan menggunakan dua macam pelarut yang tidak saling campur dan beda kepolaran (Sarker, Latif, dan Gray 2006). Etil asetat adalah senyawa organik dengan rumus empiris  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ . Senyawa ini merupakan ester dari etanol dan asam asetat. Senyawa ini berwujud cairan tak berwarna, memiliki aroma khas. Etil asetat adalah pelarut polar menengah yang mudah menguap, tidak beracun, dan tidak higroskopis. Penelitian terdahulu oleh Adjagba *et al.* pada fraksi etil asetat tanaman Gletang (*Tridax Procumbens*) mampu memberikan aktivitas antihipertensi (Adjagba *et al.* 2015). Berdasarkan hal tersebut penulis berharap fraksi etil asetat mampu menarik senyawa polifenol dan alkaloid yang memiliki aktivitas sebagai antihipertensi.

Salah satu senyawa kimia yang dapat meningkatkan tekanan darah dengan dosis besar (0,5-1,5 mg) yaitu adrenalin. Adrenalin dapat meningkatkan tekanan darah dengan dosis tiga macam cara, cara yang pertama dengan menstimulasi miokardial langsung yang meningkatkan kekuatan ventrikular, kedua dengan meningkatkan frekuensi jantung dan ketiga vasokonstriksi pada banyak jaringan

vaskuler terutama pada pembuluh darah resistensi prakapiler di kulit, mukosa dan ginjal makan adrenalin merupakan obat vasopressor yang efektif. Berdasarkan mekanisme adrenalin tersebut adrenalin dipilih sebagai penginduksi hipertensi (Goodman & Gilan 2007).

Pada penelitian ini atenolol digunakan sebagai obat pembanding yang akan dioralkan pada tikus hipertensi kelompok obat pembanding. Mekanisme kerja dari atenolol mengurangi aktivitas produksi renin sehingga curah jantung dan resistensi perifer dapat terkontrol. Atenolol memiliki efek samping bradikardia, ekstremitas terasa dingin, pusing, rasa lelah, letargi, mengantuk, vertigo, depresi, gangguan gatroisntetinal, ruam kulit, dan mata kering (Ditjen POM 2014; Harvey & Chempe 2013).

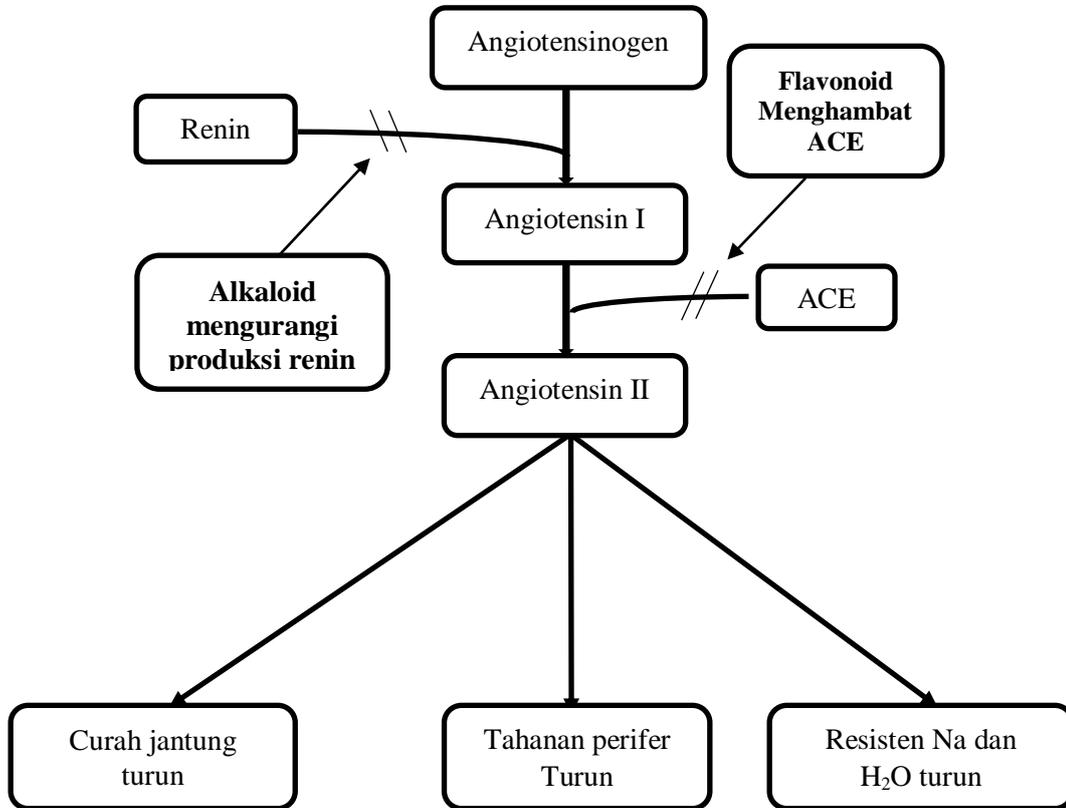
#### **L. Hipotesis**

Pada penelitian ini dapat dibuat hipotesis sebagai berikut :

Pertama, fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) memiliki aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan yang diinduksi adrenalin.

Kedua, dosis efektif fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang menunjukkan aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan pada dosis tertentu.

### M. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 5. Skema Kerangka Pikir Penelitian

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Populasi dan Sampel**

##### **1. Populasi**

Populasi adalah keseluruhan objek penelitian atau objek yang diteliti (Notoatmodjo, 2002). Populasi pada penelitian ini adalah daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang diperoleh dari Desa Berjo, Ngargoyoso, Karanganyar, Jawa Tengah.

##### **2. Sampel**

Sampel adalah sebagian kecil dari populasi yang dianggap mewakili seluruh populasi dalam penelitian (Notoatmodjo, 2002). Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) muda dan sehat sebanyak 5 kg berat basah.

#### **B. Variabel Penelitian**

##### **1. Identifikasi variabel utama**

Variabel utama dari penelitian ini adalah fraksi etil asetat daun cincau hijau yang diperoleh dengan metode maserasi kemudian dilanjutkan dengan fraksinasi dan diujikan terhadap tikus jantan galur Wistar yang diinduksi adrenalin.

##### **2. Klasifikasi variabel utama**

Variabel utama dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai variabel yakni variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variabel yang sengaja direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang diperoleh dengan metode maserasi dan fraksinasi dalam berbagai dosis.

Variabel tergantung adalah titik pusat persoalan yang merupakan kriteria penelitian dan variabel tergantung dalam penelitian ini adalah tekanan darah hewan uji setelah diberi perlakuan.

Variabel terkendali adalah variabel yang dianggap berpengaruh terhadap variabel tergantung selain variabel bebas, sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapatkan tidak tersebar dan dapat diulang dalam penelitian lain secara tepat. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah peneliti, kondisi fisik hewan uji meliputi berat badan, usia, jenis kelamin dan kondisi laboratorium.

### **3. Definisi operasional variabel utama**

Pertama, daun cincau hijau adalah daun dari tanaman cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang diperoleh dari Desa Berjo, Ngargoyoso, Karanganyar, Jawa Tengah.

Kedua, serbuk daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) adalah daun cincau hijau yang dikeringkan, kemudian diserbuk menjadi serbuk yang diayak dengan ayakan no. 40.

Ketiga, ekstrak etanol cincau hijau adalah ekstrak yang dihasilkan dari penyarian dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% sebagai cairan penyari lalu dipisahkan dengan *vacuum evaporator* sampai bebas etanol.

Keempat, fraksi *n*-heksana adalah hasil fraksi dari ekstrak etanol daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan *n*-heksana sebagai pelarut nonpolar, sehingga diperoleh fraksi *n*-heksana.

Kelima, fraksi etil asetat adalah hasil fraksi dari ekstrak etanol daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan etil asetat sebagai pelarut semipolar, sehingga diperoleh fraksi etil asetat.

Keenam, fraksi air adalah hasil fraksi dari ekstrak etanol daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) dengan metode ekstraksi cair-cair menggunakan air sebagai pelarut polar, sehingga diperoleh fraksi air.

Ketujuh, aktivitas antihipertensi adalah kemampuan fraksi etil asetat dari daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) dalam menurunkan tekanan darah

sistolik dan tekanan darah diastolik pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi adrenalin.

Kedelapan, dosis efektif adalah dosis dari fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang menurunkan tekanan darah paling optimal tetapi tidak menimbulkan hipotensi.

### C. Alat dan Bahan

#### 1. Bahan

**1.1. Bahan sampel.** Bahan sampel yang digunakan adalah daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) dari Desa Berjo, Ngargoyoso, Karanganyar, Jawa Tengah.

**1.2. Bahan kimia.** Bahan kimia yang digunakan adalah etanol 96% (penyari ekstrak), *n*-heksana, etil asetat dan aqua destilasi (pelarut fraksi), atenolol dan adrenalin (bahan uji farmakologi), Na CMC.

**1.3. Hewan uji.** Hewan uji adalah tikus wistar jantan dengan usia 2-3 bulan dan berat badan 170-300 gram.

#### 2. Alat

**2.1 Alat ekstraksi dan fraksinasi.** Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik, oven, mesin giling, bejana, vakum evaporator, corong pisah, ayakan nomor 40, dan *beaker glass*.

**2.2 Alat pengukur tekanan darah.** Alat yang digunakan sebagai pengukuran tekanan darah adalah *Blood Pressure Recorded*, sonde atau jarum oral, jarum suntik untuk penyuntikan adrenalin, timbangan elektrik, stamfer dan mortir, batang pengaduk, dan *beaker glass*.

### D. Jalannya Penelitian

#### 1. Determinasi daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.)

Daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang akan diteliti terlebih dahulu diidentifikasi secara makroskopis dan mikroskopis yang dilakukan di

Universitas Setia Budi Surakarta. Tujuannya untuk menetapkan kebenaran bahan yang berkaitan dengan ciri-ciri makroskopis dan mikroskopis berdasarkan studi pustaka.

## **2. Pengeringan dan penyebukan daun cincau hijau**

Daun cincau hijau yang diperoleh dari desa Berjo, kecamatan Ngargoyoso, kabupaten Karanganyar, propinsi Jawa Tengah sebanyak 1,4 kg. Daun cincau hijau yang dibeli dibersihkan terlebih dahulu supaya bebas dari kotoran kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 30-50<sup>0</sup>C. Hal ini bertujuan untuk mengurangi kadar air sehingga dapat mencegah tumbuhnya bakteri atau jamur yang dapat menyebabkan pembusukan, mencegah terjadinya perubahan kimiawi yang menurunkan kualitas serbuk daun cincau yang telah dikeringkan, dan memudahkan dalam pengolahan proses selanjutnya. Daun cincau yang sudah kering kemudian digiling sampai halus dan diayak dengan ayakan nomor 40. Pernerbukan ini dimaksudkan untuk memperluas permukaan partikel bahan yang kontak dengan pelarut sehingga penyarian berlangsung efektif.

## **3. Penetapan susut pengeringan**

Penetapan susut pengeringan serbuk daun cincau hijau menggunakan alat *moisture balance*. Suhu atau temperatur yaitu sebesar 105°C dan waktu pengeringan secara manual hingga kering. Serbuk daun cincau hijau dimasukan sebanyak 2 gram pada neraca timbang, ditunggu sampai alat berbunyi, menandakan hasil analisa telah selesai, replikasi sebanyak tiga kali. Tujuan dari susut pengeringan adalah untuk memberikan batas maksimal (rentang) besarnya senyawa yang hilang selama proses pengeringan. Nilai atau rentang yang diperbolehkan terkait dengan kemurnian dan kontaminasi (Anonim, 2000).

## **4. Pembuatan ekstrak daun cincau hijau**

Pembuatan ekstrak etanol daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) dilakukan dengan metode maserasi dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari dengan perbandingan 1:10 , yaitu 1 bagian serbuk simplisia dengan 10 ml cairan penyari etanol 96%. Sebanyak 1000 gram serbuk daun cincau hijau dalam 10.000 ml etanol 96%. Proses penyarian dilakukan selama 5 hari, sesering mungkin digojog beberapa kali dalam sehari agar pelarut segera masuk keseluruhan

permukaan bahan serbuk simplisia. Setelah 5 hari perendaman filtrat dikumpulkan dan diendapkan selama satu hari, kemudian disaring dengan kertas saring dan filtratnya diuapkan dengan evaporator pada suhu 50° C. Hasil penguapan ini disebut ekstrak etanol (Farmakope Herbal 2013).



Gambar 6. Skema Ekstraksi Serbuk Daun Cincau Hijau.

## 5. Uji Bebas Etanol Pada Ekstrak

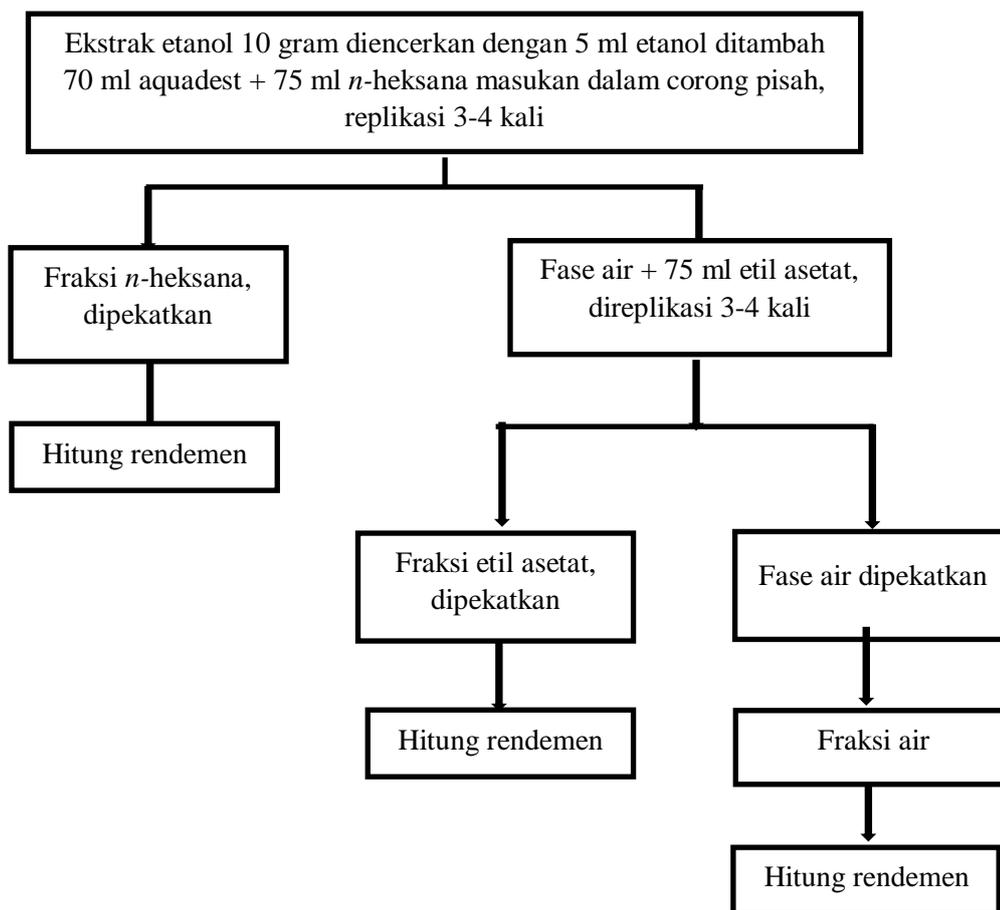
Masing-masing ekstrak daun cincau hijau diuji alkoholnya dengan melakukan uji esterifikasi alkohol. Masing-masing ekstrak alkohol tersebut ditambahkan asam sulfat pekat dan asam asetat kemudian dipanaskan. Adanya sisa alkohol ditandai dengan aroma eter yang khas (Depkes 1986).

## 6. Fraksinasi ekstrak etanol dengan *n*-heksana, etil asetat dan air

Pembuatan fraksi ekstrak etanol daun cincau hijau menggunakan tiga pelarut berbeda kepolaran dengan perbandingan 1:1 untuk pelarut dengan pelarut, dan 10:75 untuk ekstrak dan pelarut. Ekstrak etanol daun cincau hijau 10 gram ditambahkan 70 ml aqua destilata dan 5 ml etanol untuk melarutkan ekstrak, dipartisi tiga sampai empat kali dengan *n*-heksana dengan volume 75 ml untuk tiap kali partisi menggunakan corong pisah. Filtrat *n*-heksana selanjutnya dikumpulkan dan dipekatkan dengan vakum evaporator pada suhu 40° C. Filtrat *n*-heksana yang pekat selanjutnya disebut fraksi *n*-heksana.

Lapisan air kemudian dipartisi 3 kali dengan etil asetat, dengan volume 75 ml untuk tiap kali partisi menggunakan corong pisah. Filtrat etil asetat,

selanjutnya dikumpulkan dan dipekatkan dengan vakum evaporator pada suhu 40° C sehingga diperoleh fraksi etil asetat. Residu hasil partisi dari etil asetat, kemudian dikumpulkan dan diuapkan dengan menggunakan *water bath*, hasil yang diperoleh disebut dengan fraksi air.



$$*\text{Rumus rendemen fraksi} = \frac{\text{bobot fraksi (g)}}{\text{bobot ekstrak (g)}} \times 100\%$$

**Gambar 7. Skema Fraksinasi Ekstrak Daun Cincau Hijau.**

## 7. Identifikasi kandungan senyawa

Identifikasi senyawa pada serbuk, ekstrak dan fraksi daun cincau hijau dengan uji tabung.

**6.1 Identifikasi Alkaloid.** Pemeriksaan alkaloid dilakukan dengan cara sampel simplisia sebanyak 500 mg dilarutkan dalam 100 ml air panas, kemudian didinginkan dan disaring. Filtrat sebanyak 5 ml dimasukkan dalam tabung reaksi ditambah dengan 1,5 ml HCL 2% kemudian dilanjutkan dengan penambahan 2

sampai 4 tetes reagen Dragendroff. Alkaloid positif terjadi kekeruhan atau endapan coklat (Harbone 1987).

**6.2 Identifikasi flavonoid.** Sebanyak 200 mg sampel tumbuhan yang telah diekstrak dengan 5 ml etanol dan dipanaskan selama lima menit di dalam tabung reaksi. Selanjutnya ditambah beberapa tetes HCl pekat. Kemudian ditambahkan 0,2 g bubuk Mg. Hasil positif ditunjukkan dengan timbulnya warna merah tua (magenta) dalam waktu 3 menit (Sangi *et al.* 2008).

**6.3 Identifikasi saponin.** 0,5 gram serbuk ditambahkan 10 ml air panas dinginkan kemudian dikocok selama 10 detik akan terbentuk buih stabil selama kurang dari 10 menit setinggi 1-10 cm, dengan penambahan 1 tetes HCl 2N buih tidak hilang menunjukkan adanya saponin (Robinson 1995).

**6.4 Tanin.** Sebanyak 1 ml bahan dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambah dengan 3 tetes pereaksi  $\text{FeCl}_3$  1 %. Tanin positif apabila terbentuk warna hijau violet atau hijau kehitaman (Depkes 1977).

## 8. Penetapan dosis

**7.1 Dosis atonolol.** Dosis terapi atenolol untuk manusia dengan berat badan 70 kg adalah 50 mg maka dosis untuk tikus adalah 4,5 mg/kgbb tikus. Larutan stock 0,1% adalah 100 mg/ 100 ml, serta volume pemberiannya adalah 0,9 ml/200g BB.

**7.2 Dosis adrenalin.** Dosis adrenalin yang digunakan untuk membuat hipertensi pada tikus adalah 1,2 mg/kgbb, dilakukan secara intaperitoneal (Adelina 2015).

**7.3 Dosis ekstrak.** Dosis efektif ekstrak pada penelitian sebelumnya adalah 120 mg/kgbb tikus.

**7.4 Dosis fraksi.** Dosis fraksi ditentukan berdasarkan nilai rendemen fraksi yang didapat dikalikan dengan dosis ekstrak. Dosis ekstrak daun cincau hijau yang pernah digunakan pada penelitian sebelumnya adalah 120 mg/kgbb. Dosis  $\frac{1}{2}$  dari dosis efektif ekstrak untuk kelompok 4, dosis 1x dari dosis efektif ekstrak untuk kelompok 5, dan dosis 2x dari dosis efektif untuk kelompok 6.

**7.5 Dosis Na CMC.** Dosis Na CMC yang digunakan untuk kontrol sakit adalah serbuk Na CMC 0,5% disuspensikan menjadi 500 mg/ 100 ml. Ditimbang 500 mg Na CMC dilarutkan dengan aquadest sampai 100 ml.

## 9. Persiapan hewan uji

Hewan uji pada penelitian ini adalah tikus Wistar jantan, usia 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram. Tikus ditimbang, masing-masing diberi tanda pengenal, tikus yang digunakan sebanyak 24 ekor yang dibagi secara acak dalam 6 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus.

Jumlah hewan uji dalam satu kelompok didapat melalui perhitungan dengan menggunakan rumus *Federer*, yaitu :

$$(k-1)(n-1) \geq 15$$

k : jumlah kelompok

n : jumlah hewan uji tiap kelompok

Tikus sebelumnya dipuaskan selama 16 jam , kemudian ditimbang dan dibagi menjadi 6 kelompok. Tikus kemudian diukur tekanan darah awal masing-masing kelompok kemudian diberi perlakuan selama 30 hari seperti berikut.

Masing-masing kelompok diberi sediaan uji sebagai berikut :

Kelompok 1 : kelompok kontrol sakit (suspensi Na CMC 0,5%)

Kelompok 2 : kelompok obat pembanding (suspensi atenolol)

Kelompok 3 : ekstrak etanol daun cincau hijau 120 mg/ kgbb tikus

Kelompok 4 : fraksi etil asetat daun cincau hijau dosis ½ dari dosis efektif

Kelompok 5 : fraksi etil asetat daun cincau hijau dosis 1x dari dosis efektif

Kelompok 6 : fraksi etil asetat daun cincau hijau dosis 2x dari dosis efektif

Pemeriksaan tekanan darah awal dilakukan sebelum tikus diberi perlakuan menggunakan alat *Tail Cuff* ( $T_0$ ). Tikus diberikan adrenalin secara intra peritoneal untuk memberikan keadaan hipertensi pada tikus semua kelompok perlakuan, pada kelompok pembanding tikus diberi larutan atenolol pada hari ke 30 secara oral dan ditunggu 30 menit sebelum diinduksi adrenalin, kemudian diukur tekanan darah diukur 5 menit setelah diinduksi adrenalin ( $T_1$ ), kemudian diukur kembali pada waktu 10 menit berikutnya ( $T_2$ ). Pada kelompok larutan uji dan kelompok hipertensi, pengukuran tekanan darah juga sama diukur 5 menit setelah

diinduksi adrenalin ( $T_1$ ), kemudian diukur kembali pada waktu 10 menit berikutnya ( $T_2$ ).

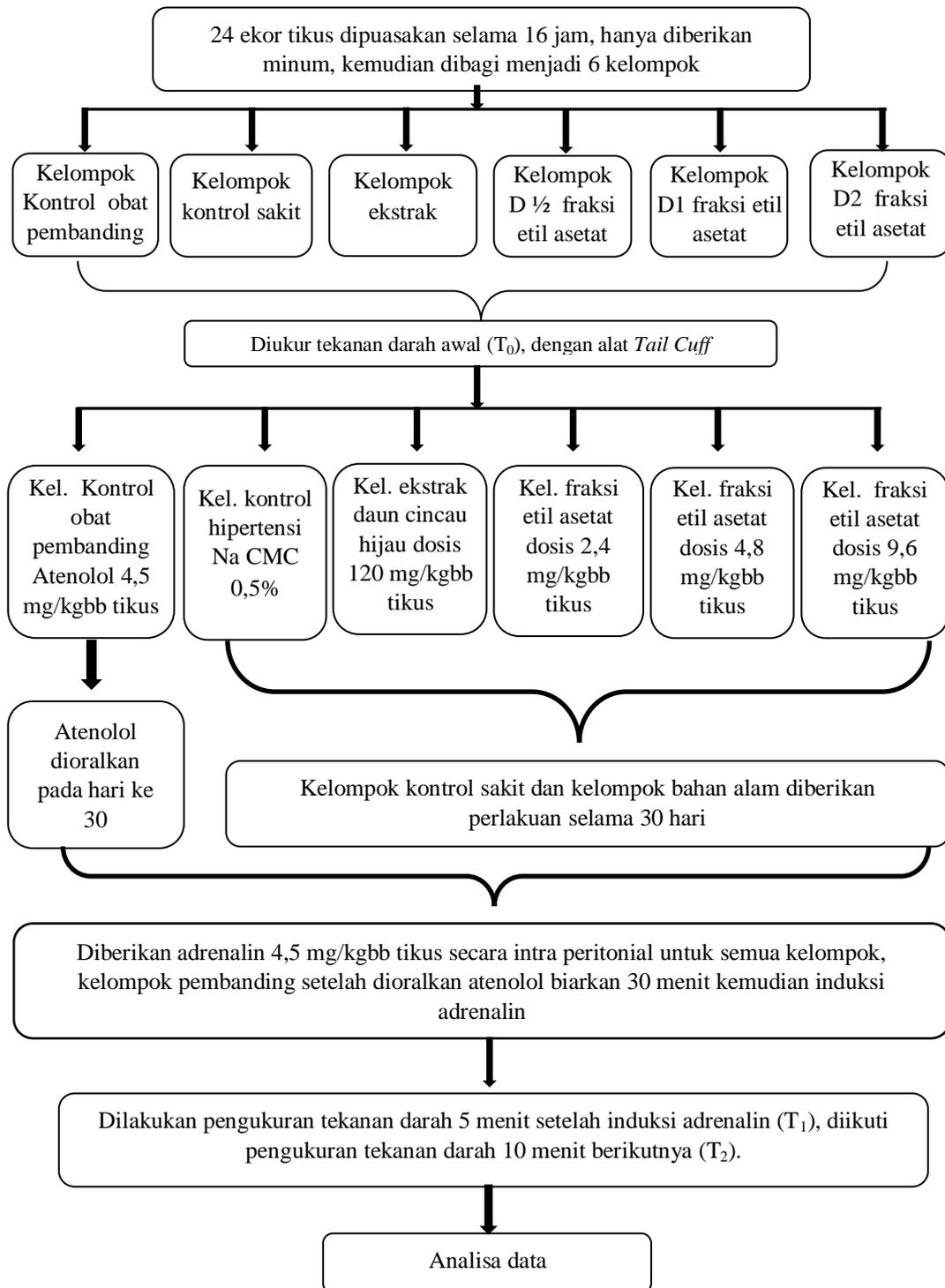
#### **10. Penggunaan *Tail Cuff***

Pengukuran tekanan darah dilakukan dengan cara non invasive dengan metode *Tail Cuff* menggunakan alat *blood pressure analyzer*. Pertama nyalakan dan siapakan program, kemudian tikus dimasukkan dalam restriner yang didalamnya terdapat alat penghangat, tikus akan dihangatkan pada suhu  $30^{\circ} \text{C}$ , kemudian dipasang *O cuff* dan *V cuff* pada ekor tikus kemudian tekan tombol *on* untuk melakukan pengukuran, alat akan menampilkan pengukuran tekanan darah sebanyak 20 kali.

#### **E. Analisis Hasil**

Analisa statistik yang digunakan dalam penelitian ini terlebih dahulu dilihat apakah data tekanan darah tersebut terdistribusi normal atau tidak dengan menggunakan uji Kolmogrov – Smirnov, jika tidak terdistribusi dengan normal maka  $p < 0,05$  kemudian dilanjutkan dengan metode uji non parametik, dan apabila data terdistribusi dengan normal  $p > 0,05$  dilakukan dengan uji parametik ANOVA. Uji dilanjutkan dengan Post Hock test untuk melihat apakah terdapat perbedaan diantara masing-masing kelompok perlakuan. Analisa statistik pada penelitian ini menggunakan ANOVA satu jalan.

### F. Skema Penelitian



Gambar 8. Skema jalannya penelitian

## BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

### A. Determinasi Daun Cincau Hijau

Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) yang telah dilakukan determinasi di unit laboratorium morfologi sistematika tumbuhan Universitas Setia Budi Surakarta. Tujuan dilakukan determinasi adalah untuk mencocokkan ciri morfologis yang ada pada tanaman, menghindari terjadinya kesalahan dalam pengambilan bahan serta menghindari tercampurnya bahan dengan tanaman yang lain.

Hasil determinasi tanaman cincau hijau berdasarkan *Backer : Flora of Java* 1b – 2b – 3b – 4b – 12 – 13b – 14b – 17b – 18b – 19b – 20b – 21b – 22b – 23b – 24b – 25b – 26b – 27a – 28b – 29b – 30b – 31b – 403b – 404b – 405b – 414b – 757b – 758b – 766b – 767b – 768b – 771a. Familia 19. Menispermae. 1b – 2a – 3a – 4a.16. *Cyclea*. *Cyclea barbata* Miers. Hasil deskripsi tanaman cincau hijau dapat dilihat dilampiran 1.

### B. Hasil Pengeringan dan Pembuatan Serbuk Daun Cincau Hijau

Daun cincau hijau yang diperoleh dari desa Berjo, kecamatan Ngargoyoso, kabupaten Karanganyar, propinsi Jawa Tengah sebanyak 1,4 kg. Daun cincau hijau yang dibeli dibersihkan terlebih dahulu supaya bebas dari kotoran kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 30-50<sup>0</sup>C. Hal ini bertujuan untuk mengurangi kadar air sehingga dapat mencegah tumbuhnya bakteri atau jamur yang dapat menyebabkan pembusukan, mencegah terjadinya perubahan kimiawi yang menurunkan kualitas serbuk daun cincau yang telah dikeringkan, dan memudahkan dalam pengolahan proses selanjutnya. Daun cincau yang sudah kering kemudian digiling sampai halus dan diayak dengan ayakan nomor 40. Pernerbukan ini dimaksudkan untuk memperluas permukaan partikel bahan yang kontak dengan pelarut sehingga penyarian berlangsung efektif.

**Tabel 2. Persentase bobot kering terhadap bobot basah daun cincau hijau**

Bobot basah (g)	Bobot serbuk (g)	Persentase % (b/b)
9.000	1.200	13.33

Persentase hasil penyerbukan daun cincau hijau adalah 13.33% b/b. Hasil perhitungan dapat dilihat pada lampiran 8.

### C. Hasil Penetapan Susut Pengerinan

Penetapan susut pengerinan serbuk daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) menggunakan alat *moisture balance*. Hasil penetapan susut pengerinan serbuk daun cincau hijau dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Hasil persentase kadar kelembaban serbuk daun cincau hijau**

Sampel	Berat awal (gram)	Kadar kelembaban (%)
<b>Serbuk daun cincau hijau</b>	2	7,3
	2	7,5
	2	8,2
<b>Rata-rata</b>		<b>7,7</b>

Berdasarkan tabel 2 hasil perhitungan susut pengerinan serbuk daun cincau hijau yang dilakukan 3 kali replikasi, didapatkan rata-rata persentase susut pengerinan 7,7%. Penetapan susut pengerinan tidak boleh lebih dari 10%, dapat disimpulkan susut pengerinan daun cincau hijau memenuhi syarat < 10%. Perhitungan dapat dilihat pada lampiran 9.

### D. Hasil Pembuatan Ekstrak

Pembuatan ekstrak daun cincau hijau dilakukan dengan cara maserasi, metode ini dipilih karena mudah dalam proses pengerjaannya dan peralatan yang digunakan sederhana. Pelarut yang digunakan dalam pembuatan ekstrak daun cincau hijau ini adalah etanol 96% karena dapat melarutkan zat aktif yang dibutuhkan dalam penelitian ini seperti alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin. Etanol 96% digunakan sebagai penyari karena sifat etanol yang tidak beracun dan mudah menarik keluar senyawa aktif dari dalam sel.

Proses maserasi dilakukan dalam wadah botol kaca tertutup dan gelap agar terhindar dari sinar matahari langsung. Hasil pembuatan ekstrak daun cincau hijau dapat dilihat pada tabel 4. Perhitungan redemen ekstrak dapat dilihat pada lampiran 10.

**Tabel 4. Hasil persentase serbuk daun cincau hijau ke dalam ekstrak etanol daun cincau**

Bobot serbuk (g)	Bobot ekstrak (g)	Persentase % (b/b)
1.000	93	9,3

### E. Hasil Uji Bebas Etanol

Uji bebas etanol ekstrak daun cincau hijau dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 5. Hasil uji bebas etanol daun cincau hijau**

Senyawa	Esterifikasi	Pustaka	Hasil Uji
Alkohol	Estrak + CH <sub>3</sub> COOH + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> pekat kemudian dipanaskan	Tidak berbau ester yang khas dari etanol (DepKes 1986)	Tidak berbau ester yang khas pada etanol

Hasil uji bebas etanol menunjukkan bahwa ekstrak daun cincau hijau sudah bebas dari pelarutnya, yaitu etanol 96% yang ditunjukkan dengan tidak adanya bau ester yang khas dari etanol. Uji bebas etanol dilakukan pada ekstrak hasil maserasi dengan tujuan mengetahui ekstrak yang sudah diperoleh benar-benar terbebas dari etanol, sehingga aman saat digunakan sebagai uji aktivitas antihipertensi pada hewan percobaan.

### F. Hasil Fraksinasi Ekstrak Etanol

Ekstrak etanol daun cincau hijau yang diperoleh dari hasil maserasi kemudian ditimbang 10 gram untuk dilakukan ekstraksi cair-cair menggunakan corong pisah. Fraksinasi ekstrak etanol daun cincau hijau menggunakan pelarut *n*-heksana sebagai pelarut non polar, etil asetat sebagai pelarut semi polar dan air sebagai pelarut polar. Tujuan dari fraksinasi bertingkat ini adalah untuk memisahkan kandungan senyawa berdasarkan kepolarannya. Hasil fraksinasi ekstrak etanol daun cincau hijau dapat dilihat pada tabel 6.

**Tabel 6. Hasil persentase rendemen fraksi daun cincau hijau**

Nama Pelarut	Bobot Ekstrak (gram)	Bobot Fraksi (gram)	Persen Rendemen (%)
N-Heksana	80	3,75	4,75
Etil Asetat	80	3,2	4
Air	80	13	8

Berdasarkan tabel 6 dapat dilihat bahwa persen rendemen yang didapat pada setiap pelarut berbeda karena kemampuan dari pelarut dalam menyari senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun cincau hijau. Rendemen

fraksi air lebih besar dibandingkan fraksi *n*-heksana dan fraksi etil asetat, sedangkan fraksi *n*-heksana lebih besar dibandingkan etil asetat. Hasil perhitungan rendemen fraksi dapat dilihat dilampiran 11.

### G. Hasil Identifikasi Kandungan Senyawa

Identifikasi kandungan kimia dilakukan terhadap serbuk daun cincau hijau, ekstrak etanol, dan fraksi etil asetat untuk melihat kandungan senyawa alkaloid, flavonois, saponin dan tannin masing-masing sampel. Foto hasil identifikasi kandungan kimia serbuk, ekstrak, dan fraksi etil asetat daun cincau hijau dapat dilihat pada lampiran 4. Hasil identifikasi dapat dilihat pada tabel 7.

**Tabel 7. Hasil identifikasi serbuk, ekstrak, dan fraksi daun cincau hijau**

Identifikasi	Pustaka	Hasil	Kesimpulan				
			Serbuk	Ekstrak	E.A	<i>n</i> -heksana	Air
<b>Flavonoid</b>	Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya warna merah tua atau magenta (Sangi <i>et al.</i> 2008).	Berwarna jingga dan memisah	+	+	+	-	+
<b>Alkaloid</b>	Reaksi positif jika terbentuk kekeruhan atau endapan coklat (Harbone 1987)	Berbentuk kekeruhan atau endapan coklat	+	+	+	-	+
<b>Saponin</b>	Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya buih stabil selama < 10 menit tidak hilang dengan penambahan HCl (Robinson 1995)	Terbentuk buih stabil	+	+	-	+	+
<b>Tanin</b>	Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya warna hijau violet atau hijau kehitaman (Depkes 1977)	Terbentuk endapan hijau kehitaman	+	+	+	+	+

Keterangan :

(+) : terdapat senyawa

(-) : tidak terdapat senyawa

E.A : etil asetat

Hasil indentifikasi organoleptis daun cincau hijau pada ekstrak dan fraksi daun cincau hijau sebagai berikut.

**Tabel 8. Hasil indentifikasi organoleptis ekstrak dan fraksi daun cincau hijau**

Karakteristik	Hasil			
	Ekstrak	Fraksi etil asetat	Fraksi <i>n</i> -heksana	Fraksi air
<b>Bentuk</b>	Kental	Kental	Kental	Kental
<b>Bau</b>	Khas	Khas	Khas	Khas
<b>Rasa</b>	Tidak berasa	Tidak berasa	Tidak Berasa	Tidak berasa
<b>Warna</b>	Hijau tua	Hijau kecoklatan	Kehijauan	Coklat

#### H. Hasil Penetapan Dosis

Pada penelitian ini kelompok kontrol sakit diberikan Na CMC 0,5% yang disuspensikan mejadi 500 mg Na CMC dilarutkankan dalam 100 ml aquadest dengan volume pemberian 2 ml/200gbb. Semua sediaan uji juga dilarutkan dengan Na CMC 0,5% hal ini untuk memastikan bahwa Na CMC sebagai bahan suspensi tidak memiliki aktivitas dalam penurunan tekanan darah.

Pada kelompok obat pembanding diberikan atenolol dengan dosis untuk tikus adalah 4,5 mg/kgbb dengan larutan stok 0,1%. Atenolol dilarutkan dengan Suspensi Na CMC 0,5% hingga 100 ml, hal ini bertujuan agar serbuk atenolol tidak mengendap.

Dosis ekstrak yang diberikan adalah 120 mg/kgbb tikus, yang merupakan dosis efektif dari ekstrak daun cincau hijau pada penelitian sebelumnya (Petrus Kristiani M, 2018). Larutan stok ekstrak adalah 1,4% dengan volume pemberian 1,7 ml untuk tikus berat 200 gram.

Dosis fraksi ditentukan berdasarkan dosis efektif ekstrak pada penelitian sebelumnya yaitu 120 mg/kgbb tikus yang dikalikan dengan nilai rendemen fraksi etil asetat yang terbagi dalam tiga variasi dosis. Dosis fraksi etil asetat yang pertama adalah variasi ½ dari dosis efektif ekstrak dikalikan rendemen fraksi etil asetat, dosis kedu adalah variasi 1 kali dari dosis efektif ekstrak dikali rendemen fraksi, dosis ketiga adalah variasi dosis 2 kali dosis efektif ekstrak dikali rendemen fraksi etil asetat.

Dosis adrenalin yang digunakan untuk membuat hipertensi pada tikus adalah 1,2 mg/kgbb tikus, dilakukan secara intaperitoneal (Adelina 2015). Konversi dosis terhadap tikus 200 gram adalah 0,24 ml/200gbb tikus. Perhitungan dosis semua kelompok perlakuan dapat dilihat pada lampiran 12.

### I. Hasil Pengukuran Tekanan Darah

Data tekanan darah pada 6 kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari empat ekor tikus putih jantan galur wistar yang diambil yaitu jumlah rata-rata tekanan darah awal sebelum diberi induksi adrenalin ( $T_0$ ), tekanan darah 5 menit setelah diinduksi adrenalin ( $T_1$ ), dan tekanan darah 10 menit setelah diinduksi adrenalin ( $T_2$ ). Hari ke 30 larutan ekstrak, fraksi, dan CMC diberikan 60 menit sebelum diinduksi adrenalin, sedangkan larutan atenolol diberikan 30 menit sebelum diinduksi adrenalin. Pengolahan data untuk menentukan apakah data yang diperoleh terdistribusi normal atau tidak menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*, jika data mengikuti distribusi normal maka dapat dilakukan analisis varian untuk mengetahui apakah sampel-sampel tersebut memiliki varian yang sama, jika terdapat perbedaan maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test – Tukey*. Hasil rata-rata dapat dilihat pada tabel 8. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 13.

**Tabel 9. Hasil pengukuran tekanan darah sistolik**

Kel	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$\Delta T_1$	$\Delta T_2$	%	%
Uji	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	$\Delta T_1$	$\Delta T_2$
I	121±7,23	168±0,50 <sup>b</sup>	172±0,96 <sup>bc</sup>	47	-4	39%	-3%
II	119±2,22	137±5,72 <sup>ac</sup>	97±1,83 <sup>ac</sup>	18	40	15%	29%
III	123±2,36	165±6,99 <sup>b</sup>	141±5,60 <sup>ab</sup>	42	24	34%	15%
IV	120±3,69	161±7,19 <sup>b</sup>	142±3,10 <sup>ab</sup>	41	19	34%	12%
V	119±1,89	159±6,02 <sup>b</sup>	134±9,86 <sup>ab</sup>	40	25	33%	16%
VI	119±2,22	139±2,65 <sup>ac</sup>	107±3,50 <sup>ac</sup>	20	31	17%	29%

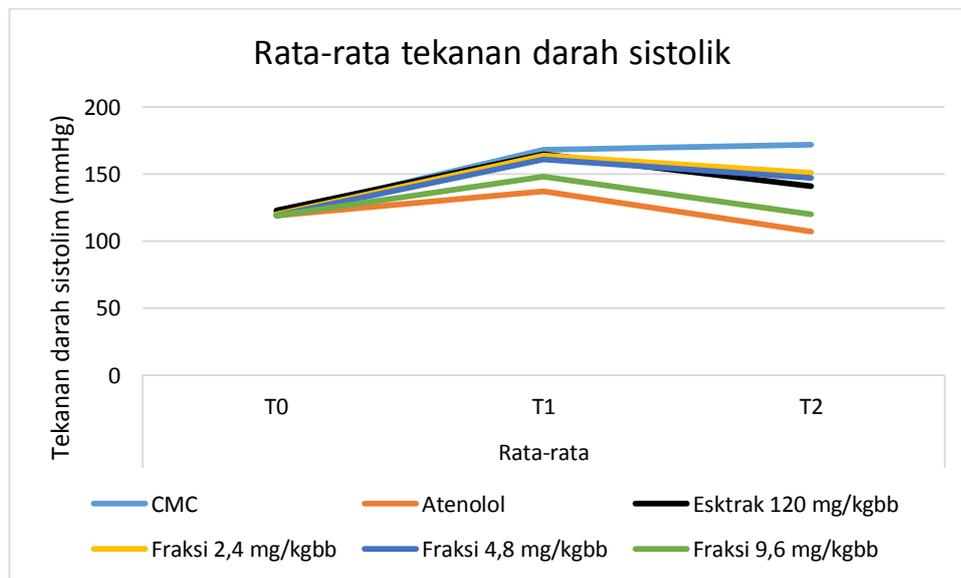
Keterangan :

- a : Berbeda signifikan dengan kelompok kontrol sakit (Na CMC)
- b : Berbeda signifikan dengan kelompok obat pembanding (atenolol)
- c : Berbeda signifikan dengan kelompok dosis ekstrak 120 mg/kgbb
- I : Kontrol sakit (Na CMC 0,5%)
- II : Kontrol obat (Atenolol)
- III : Ekstrak etanol daun cincau hijau 120 mg/kgbb
- IV : Fraksi etil asetat dosis 2,4 mg/kgbb
- V : Fraksi etil asetat dosis 4,8 mg/kgbb
- VI : Fraksi etil asetat dosis 9,6 mg/kgbb

- $T_0$  : Tekanan darah awal sebelum larutan uji dan adrenalin ( $T_0$ )  
 $T_1$  : Tekanan darah setelah 5 menit diinduksi adrenalin ( $T_1$ )  
 $T_2$  : Tekanan darah setelah 10 menit diinduksi adrenalin ( $T_2$ )  
 $\Delta T_1$  : Besar kenaikan tekanan darah sistolik ( $T_1-T_0$ )  
 $\Delta T_2$  : Besar penurunan tekanan darah sistolik ( $T_1-T_2$ )

Berdasarkan tabel diatas menunjukkan bahwa pada rata-rata tekanan darah sistolik  $T_0$  dari data uji ANOVA hasil signifikan = 0,580 > 0,05 berarti tidak menunjukkan adanya perbedaan, sehingga tidak dilanjutkan pada uji *Post Hoc Test*. Tekanan darah sistolik pada saat  $T_1$  semua kelompok terdapat perbedaan yang signifikan pada uji ANOVA sehingga dilanjutkan uji *Post Hoc Test* untuk mengetahui perbedaan bermakna pada setiap kelompok. Kelompok kontrol sakit berbeda bermakna dengan kelompok obat pembanding, sebaliknya pada kelompok obat pembanding berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan juga berbeda bermakna dengan kelompok ekstrak. Kelompok ekstrak, kelompok fraksi etil asetat dosis 2,4mg/kgbb dan kelompok fraksi etil asetat dosis 4,8mg/kgbb menunjukkan berbeda bermakna dengan kelompok obat pembanding. Kelompok fraksi etil asetat dosis 9,6mg/kgbb berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan kelompok ekstrak sama seperti kelompok obat pembanding.

Tekanan darah sistolik saat  $T_2$  juga terdapat perbedaan signifikan, sehingga data dilanjutkan pada uji *Post Hoc Test* untuk melihat perbedaan bermakna pada setiap kelompok. Kelompok kontrol sakit berbeda bermakna dengan kelompok obat pembanding dan juga berbeda bermakna dengan kelompok ekstrak, sedangkan pada kelompok obat pembanding berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan juga berbeda bermakna dengan kelompok ekstrak. Kelompok ekstrak menunjukkan berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan kelompok obat pembanding. Kelompok fraksi etil asetat dosis 2,4mg/kgbb dan kelompok fraksi etil asetat dosis 4,8mg/kgbb menunjukkan berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan kelompok obat pembanding sama seperti kelompok ekstrak, dan pada kelompok fraksi etil asetat dosis 9,6mg/kgbb berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan kelompok ekstrak sama seperti kelompok obat pembanding, hal tersebut didukung oleh persentase penurunan tekanan darah sistolik pada variasi dosis tersebut.



**Gambar 9. Histogram rata-rata tekanan darah sistolik**

Berdasarkan histogram diatas menunjukan bahwa tekanan darah sistolik kelompok sakit saat  $T_1$  terjadi peningkatan tekanan darah pada semua kelompok hal tersebut disebabkan karena mekanisme adrenalin yang secara spesifik menaikkan tekanan darah dengan bekerja pada  $\beta_1$  dan  $\alpha_1$  yang memperkuat daya kontraksi otot jantung dan mempercepat kontraksi miokard sehingga terjadi peningkatan curah jantung dan kebutuhan oksigen yang juga meningkat. Tekanan darah sistolik adalah tekanan puncak terjadi saat ventrikel berkontraksi. Kelompok kontrol sakit (Na CMC) pada saat  $T_2$  tidak mengalami penurunan tekanan darah sistolik hal ini terjadi karena Na CMC (*Carboxy methyl cellulose Sodium*) merupakan eter asam karboksilat turunan selulosa yang berwarna putih, tidak berbau, padat, digunakan sebagai bahan penstabil (Fennema, 1996) sehingga tidak memiliki aktivitas dalam menurunkan tekanan darah. Pada kelompok obat pembanding (atenolol) saat  $T_1$  menunjukkan peningkatan tekanan darah sistolik terkecil dari semua kelompok dan saat  $T_2$  mengalami penurunan tekanan darah sistolik paling besar dari semua kelompok. Hal ini dapat terjadi karena mekanisme kerja dari atenolol yaitu memblok reseptor adrenergik  $\beta_1$ , menurunkan frekuensi jantung dan curah jantung serta penurunan pelepasan renin sehingga dapat menurunkan tekanan darah sistolik. Pada kelompok fraksi etil asetat saat  $T_2$  semua kelompok dosis menunjukan penurunan tekanan darah, hal ini dapat terjadi karena

fraksi etil asetat daun cincau hijau mengandung alkaloid yang berfungsi sama dengan obat-obatan  $\beta$ - blocker mempunyai khasiat inotropik negatif terhadap jantung, yang dapat menurunkan curah jantung, turunnya denyut jantung dan kurangnya kekuatan kontraksi dari miokardium sehingga dapat menurunkan tekanan darah sistolik (Tengo NA, Bialangi N, dan Suleman N 2013).

**Tabel 10. Hasil pengukuran tekanan darah diastolik**

Kel Uji	T <sub>0</sub> (mmHg)	T <sub>1</sub> (mmHg)	T <sub>2</sub> (mmHg)	$\Delta T_1$ (mmHg)	$\Delta T_2$ (mmHg)	% $\Delta T_1$	% $\Delta T_2$
I	88±4,20	113±4,50 <sup>b</sup>	116±1,29 <sup>bc</sup>	25	-3	28%	-3%
II	88±1,89	93±5,92 <sup>ac</sup>	83±4,20 <sup>ac</sup>	5	10	6%	17%
III	86±12,36	116±3,30 <sup>b</sup>	102±7,32 <sup>ab</sup>	30	14	35%	12%
IV	87±2,94	114±8,19 <sup>b</sup>	104±7,12 <sup>ab</sup>	27	10	31%	9%
V	83±2,22	111±5,38 <sup>b</sup>	95±8,04 <sup>a</sup>	30	18	36%	14%
VI	83±2,16	97±2,16 <sup>ac</sup>	83±3,70 <sup>ac</sup>	15	12	18%	15%

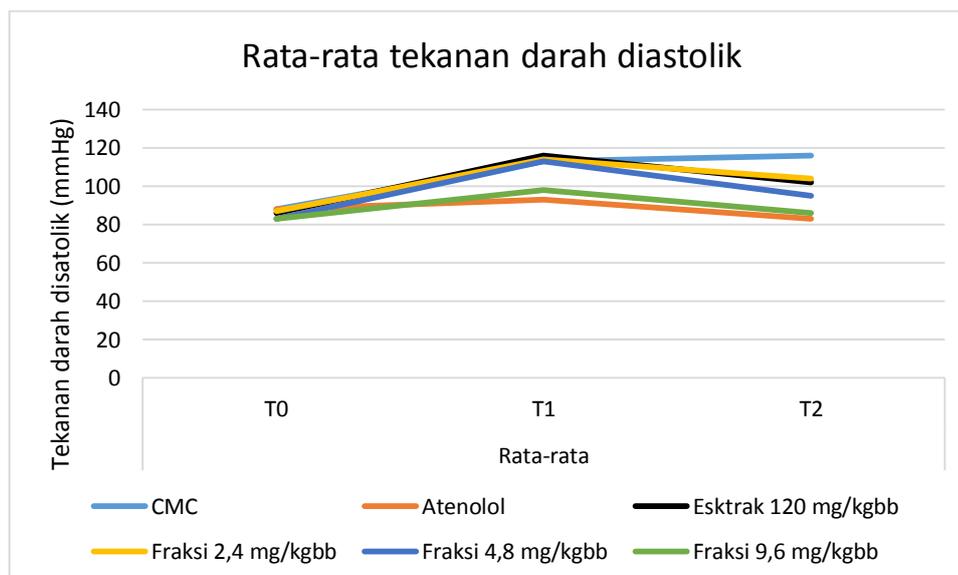
Keterangan :

- a : Berbeda signifikan dengan kelompok sakit
- b : Berbeda signifikan dengan kelompok obat atenolol
- c : Berbeda signifikan dengan kelompok dosis ekstrak 4,5 mg/kgbb
- I : Kontrol sakit (Na CMC 0,5%)
- II : Kontrol obat (Atenolol)
- III : Ekstrak etanol daun cincau hijau 120 mg/kgbb
- IV : Fraksi etil asetat dosis 2,4 mg/kgbb
- V : Fraksi etil asetat dosis 4,8 mg/kgbb
- VI : Fraksi etil asetat dosis 9,6 mg/kgbb
- T<sub>0</sub> : Tekanan darah awal sebelum larutan uji dan adrenalin (T<sub>0</sub>)
- T<sub>1</sub> : Tekanan darah setelah 5 menit diinduksi adrenalin (T<sub>1</sub>)
- T<sub>2</sub> : Tekanan darah setelah 10 menit induksi adrenalin (T<sub>2</sub>)
- $\Delta T_1$  : Besar kenaikan tekanan darah sistolik (T<sub>1</sub>-T<sub>0</sub>)
- $\Delta T_2$  : Besar penurunan tekanan darah sistolik (T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>)

Dari tabel diatas pada rata-rata tekanan darah diastolik T<sub>0</sub> untuk semua kelompok dari data uji ANOVA hasil signifikan = 0,880 > 0,05 berarti tidak menunjukkan perbedaan adanya perbedaan, sehingga tidak dilanjutkan pada uji *Post Hoc Test*. Tekanan darah diastolik pada saat T<sub>1</sub> semua kelompok terdapat perbedaan yang signifikan pada uji ANOVA sehingga dilanjutkan uji *Post Hoc Test* untuk mengetahui perbedaan bermakna pada setiap kelompok. Kelompok kontrol sakit berbeda bermakna dengan kelompok obat pembanding, sebaliknya pada kelompok obat pembanding berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan juga berbeda bermakna dengan kelompok ekstrak. Kelompok ekstrak, kelompok fraksi etil asetat dosis 2,4mg/kgbb dan kelompok fraksi etil asetat dosis

4,8mg/kgbb menunjukkan berbeda bermakna dengan kelompok obat pembanding, sedangkan pada kelompok fraksi etil asetat dosis 9,6mg/kgbb berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan kelompok ekstrak sama seperti kelompok obat pembanding.

Tekanan darah diastolik saat  $T_2$  juga terdapat perbedaan signifikan, sehingga data dilanjutkan pada uji *Post Hoc Test* untuk melihat perbedaan bermakna pada setiap kelompok. Kelompok kontrol sakit berbeda bermakna dengan kelompok obat pembanding dan juga berbeda bermakna dengan kelompok ekstrak, sedangkan pada kelompok obat pembanding berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan juga berbeda bermakna dengan kelompok ekstrak. Kelompok ekstrak menunjukkan berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan kelompok obat pembanding, pada kelompok fraksi etil asetat dosis 2,4mg/kgbb menunjukkan berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan kelompok obat pembanding sama seperti kelompok ekstrak, dan kelompok fraksi etil asetat dosis 4,8mg/kgbb menunjukkan berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit, sedangkan pada kelompok fraksi etil asetat dosis 9,6mg/kgbb berbeda bermakna dengan kelompok kontrol sakit dan kelompok ekstrak sama seperti kelompok obat pembanding, hal tersebut didukung oleh persentase penurunan tekanan darah sistolik pada variasi dosis tersebut.



**Gambar 10. Histogram rata-rata tekanan darah diastolik**

Berdasarkan histogram diatas menunjukan bahwa tekanan darah diastolik kelompok sakit (Na CMC 0,5%) dari T<sub>1</sub> sampai T<sub>2</sub> mengalami kenaikan tekanan darah. Kelompok pembanding atenolol pada T<sub>1</sub> mengalami kenaikan tekanan darah tetapi tidak besar dan pada T<sub>2</sub> mengalami penurunan tekanan darah diastolik yang paling besar dari semua kelompok. Mekanisme kerja dari atenolol sendiri mengurangi aktivitas produksi renin sehingga curah jantung dan resistensi perifer dapat terkontrol. Tekanan diastolik adalah tekanan terendah yang terjadi saat jantung beristirahat. Kelompok fraksi etil asetat pada semua dosis saat T<sub>2</sub> mengalami penurunan tekanan darah diastolik, flavonoid yang terkandung dalam fraksi etil asetat akan mempengaruhi kerja dari Angiotensin Converting Enzym (ACE). Penghambatan ACE akan menginhibisi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, yang menyebabkan vasodilatasi sehingga tahanan resistensi perifer turun dan dapat menurunkan tekanan darah (Loizzo MR *et al.* 2007). Selain itu, tannin yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun cincau hijau secara umum didefinisikan sebagai senyawa polifenol yang membentuk kompleks dengan protein dan merupakan senyawa terbesar kedua yang menyusun fenol. Senyawa fenol dalam peranannya menurunkan tekanan darah, yaitu memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah melalui regulasi ekspresi eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*) dan meningkatkan produksi NO (*Nitric Oxide*). Fenol akan meningkatkan bioavailabilitas NO dengan cara mengaktifkan mekanisme eNOS (*endothelial Nitric Oxide Synthase*). Regulasi eNOS akan memproduksi NO yang bertindak sebagai vasodilator kuat yang merelaksasikan pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah (Jawi, I.M. Yasa, S.P.W 2012).

Fraksi etil asetat daun cincau hijau dalam penelitian ini pada semua kelompok dosis mampu menunjukan aktivitas sebagai antihipertensi baik ditekanan darah sistolik maupun tekanan darah diastolik, kelompok fraksi etil asetat dosis 2,4mg/kgbb dan kelompok fraksi etil asetat 4,8mg/kgbb menunjukan peningkatan dan penurunan tekanan darah yang sama dengan kelompok dosis ekstrak. Dosis fraksi etil asetat 9,6mg/kgbb menunjukan peningkatan dan penurunan tekanan darah yang sama dengan kelompok obat pembanding atenolol.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Hasil penelitian uji aktivitas antihipertensi fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cycle barbata* Miers.) pada tikus wistar jantan yang diinduksi adrenalin dapat disimpulkan sebagai berikut:

Pertama, fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cyclea barbata* Miers.) memiliki aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan yang diinduksi adrenalin.

Kedua, dosis efektif fraksi etil asetat daun cincau hijau (*Cycle barbata* Miers.) adalah dosis 9,6mg/kgbb yang menunjukkan aktivitas antihipertensi pada tikus Wistar jantan.

#### **B. Saran**

Pertama, dapat dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan fraksi yang berbeda atau dosis yang berbeda.

Kedua, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap kandungan senyawa yang lebih spesifik yang dapat menurunkan tekanan darah pada fraksi etil asetat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adha AC. 2009. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun alpukat (*persea americana mill.*) terhadap aktivitas diuretik tikus putih jantan sprague-dawley [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Anggraini, A.D., Waren, A., Simutorang, E, Asputra, H., Siahaan, S.S., 2009, Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi pada Pasien yang Berobat di Poliklinik Dewasa Puskesmas Bangkinang Periode Januari sampai Juni 2008. Faculty of Medicine, University of Riau Pekanbaru, Riau.
- Aronow, W.S., Fleg, J.L., Pepine, C.J., Artinian, N.T., 2011, ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in Elderly. A Report of American Collage of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Document, *JACC*, Vol. 57 (20), 2474-2475.
- Deglin, J. H. (2005). *Pedoman Obat untuk Perawat*. Jakarta:EGC.
- De Padua, L.S., Bunyapraphatsara, N., dan Lemmens, R.H.M.J. (eds.). (1999). PROSEA. Plant Recources of South-East Asia 12 (1) Medicinal and Poisonus Plant I. Bogor : PROSEA Foudation. 219-222.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia .1989. *Materia Medika* Jilid V. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 172-176.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Inventaris Tanaman Indonesia*. Jilid I. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Djam'an Qarthrunnada. 2007. Pengaruh Air Perasan Daun Cincau *Cyclea Barbata* Miers (Cincau Hijau) terhadap Konsentrasi HCl Lambung dan Gambaran Histopatologik Lambung Tikus Galur Wistar yang Diinduksi *Acetylsalicylic Acid*. [Tesis]. Semarang: Program Pascasarjana, Universitas Diponegoro.
- Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., et al, 2008, *Pharmacotherapy: Approach, Seventh Edition*, MC Graw-Hill, USA, pp. 140-144, 166.
- [DFTFK UI] . Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran, Universita Indonesia. 2012. *Farmkologi dan Terapi Edisi V*. Jakarta: FK UI.

- Fitriani Dt. 2013. *Efektivitas temulawak dalam menurunkan tekanan darah pada lansia di upt panti sosial Tresna Werdha Mulia Dharma kabupaten Kubu Raya*. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjung Pura 1(1):2-4.
- Goodman & Gilman.2007. *Dasar Farmakologi dan Terapi*. Edisi X. Jakarta: EGC.
- Gritter, Bobbit, Schwarting. 1991. *Pengantar Kromatografi*. Kosasih Padmawinata, penerjemah; Bandung: Institusi Teknologi Bandung.
- Gunawan D, Mulyani S. 2004. *Ilmu Obat Alam*. Jilid I. Jakarta: Swadaya.
- Harvey RA, Champe PC. 2013, *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Jakarta: EGC. Halaman 255-257.
- Iraz M, Fadillioglu E, Tasdemir S, Ates B, Erdogan S. 2001. Dose dependent effects of caffeic acid phenethyl ester on heart rate and blood pressure in rats. *Eur J Gen Med* 2(2):69-75.
- Jouad H, Ma LD, Lyoussi B, Edduks M. Effect of the flavonoids extract from *spreglularia purpurea* pers. on arterial blood pressure and renal function in normal and hypertensive rats. *J Of Ethnopharmacology*.2001; 76(1):159-63.
- Karyadi. 2002. *Hidup Bersama penyakit Hipertensi, Jantung dan Gagal Ginjal*. Jakarta : Intisari Merdiatama.
- Kikuchi, O.T., Fujita, M.H., Horiuchi, H.J., Imaizumi, I.Y., Iwao, I.S., Kwano, K.K., *et.al.*, 2009. Treatment with Hypertension Drug, Hypertension Research 32,34-36.
- Krisnatuti D, Yenrina S. 2005. *Menyiapkan makanan pendamping asi*. Jakarta:Pustaka Swara.
- Krinke GJ. 200, *The Hand Book of Laboratory Animal*, Scotland : Midas Printing. Ltd. Halaman 349-353.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. 2005. *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. Edisi 7. Pennsylvania: Elsevier Inc.
- Larasati, Widya. 2013. Uji Antifertilitas Ekstrak Etil Asetat Biji Jarak Pagar (*Jatropha Curcas* L) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus*) Galur *Sparague Dawley* Secara In Vivo [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Ilmu Kesehatan, Universitas Negri Syarif Hidayatullah.
- Lokesh D, Amitsankar D. 2012. Pharmacognostical evaluation and establishment of quality parameters of medical plants of north-east india used by folklore healers for treatment of hypertension. *J Pharmacogn* 4(27):30-7.
- Malik, Abdul. 2012. Efek Ekstrak Terpurifikasi Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale*) Pada Organ Aorta Tikus Terisolasi dan Penetapan Kadar

- Fenolik Serta Flavonoid Totalnya [Tesis]. Yogyakarta : Program Studi Ilmu Farmasi UGM.
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe CC. 2001. *Farmakologi Ulasan Beragam Edisi II*. Jakarta: Widya Medika. Halaman 257-265.
- National Institutes of Health, 2003. *The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure*.
- Notoatmodjo Soekidjo. 2002. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nurlela J. 2015. The effect of leaf green grass jelly extract (*Cyrtocarpus l. barbata* miers) to motility in mice balb/c male that exposed smoke. *J Majority Fakultas Kedokteran Universitas Lampung* 4(4):57-63.
- Pantelis AS, George LB. 2008. Resistant Hypertension: An Overview of Evaluation and Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol* 52;1749-57.
- The American Journal of Clinical Nutrition. 2013. Randomized controlled trial. 97(5): 936-42.
- [RIKESDA] Riset Kesehatan Dasar. 2013. *Prevalensi Hipertensi*. Bakti Husada. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Robert HF. Resistant hypertension. *Heart* 2012;98:254-61.
- Ridwan. 2002. *Mengenal, Mencegah, Mengatasi Hipertensi*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Ruhnayat A. 2012. Cincou hitam tanaman obat penyembuh. *J Teknologi dan Industri Pangan* 23(1):29-35.
- Rustiana, 2014., Gambaran Faktor Resiko pada Penderita Hipertensi di Puskesmas Ciputat Timur Tahun 2014. Fakultas Kedokteran dan Ilmu kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayattullah Jakarta, Jakarta.
- Schwinghammer, Terry L., 2006, Hypertension, in Dipiro, Joseph T., *Pharmacotherapy Handbook*, Sixth Edition, Mc, Graw-Hil Medical Publishing Division, United State of America.
- Septian BA, Widyaningsih TD. 2014. Peranan senyawa bioaktif minuman cincou hitam (*Mesona palustris bl.*) terhadap penurunan tekanan darah tinggi. *J Pangan dan Agroindustri Universitas Brawijaya* 2(3):198-202.
- Shadine, M. 2010. *Mengenal Penyakit Hipertensi, Diabetes, Stroke & Serangan Jantung*. Jakarta: Keen Books.
- Sukamdar EY. 2006. *Alam Sumber Kesehatan, Manfaat dan Kegunaan*. Jakarta: Balai Pustaka.

- Smith JB, Mangkoewidjojo S. 1998. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia. Halaman 35-37.
- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Praktikum Farmakologi* . Edisi IV. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM Laboratorium Farmakologi dan Toksisitas.
- Sundari F, Amalia L, Ekawidyani Kr. 2014. Minuman cincau hijau (*premna oblongifolia* merr.) dapat menurunkan tekanan darah pada wanita dewasa penderita hipertensi ringan dan sedang. Bogor: Jurusan Gizi Pangan, IPB.
- Shodiq, Ali Muhammad. 2012. Uji aktivitas antioksidan ekstrak dan fraksi daun cincau hijau rambat (*Cyclea Barbata* Miers.) dan identifikasi golongan senyawa dari fraksi yang paling aktif. [Skripsi]. Jakarta: Program Sarjana Farmasi, Universitas Indonesia.
- Tasia WRN. 2014. Formulasi minuman teh liang cincau hitam (*mesona palustris bl.*) dengan penambahan ekstrak daun pandan dan kayu manis serta pendugaan umur simpan dengan pendekatan *arrhenius*. [Skripsi]. Malang: Universitas Brawijaya.
- Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.

*L*

*A*

*M*

*P*

*I*

*R*

*A*

*N*

## Lampiran 1. Surat Hasil Determinasi



No : 221/DET/UPT-LAB/31/III/2018  
Hal : Surat Keterangan Determinasi Tumbuhan

Menerangkan bahwa :

Nama : Dwi Monica Sari  
NIM : 20144228 A  
Fakultas : Farmasi Universitas Setia Budi

Telah mendeterminasikan tumbuhan : **Cincau hijau rambat / *Cyclea barbata* Miers.**

Determinasi berdasarkan **Backer : Flora of Java**

1b – 2b – 3b – 4b – 12b – 13b – 14b – 17b – 18b – 19b – 20b – 21b – 22b – 23b – 24b – 25b – 26b – 27a – 28b – 29b – 30b – 31b – 403b – 404b – 405c – 414b – 757b – 758c – 766b – 767b – 768b – 771a. familia 19. Menispermae. 1b – 2a – 3a – 4a.16. *Cyclea*. *Cyclea barbata* Miers.

Deskripsi :

Habitus : Semak.  
Batang : Lunak, merambat, panjang 4 – 5 m.  
**Daun : Bangun jantung sampai membulat, ujung meruncing, tepi rata, panjang 7 – 10 cm, hijau, berbulu halus,**  
Bunga : Majemuk. Bunga jantan aktinomorf, daun kelopak 4 – 5, daun mahkota 4 – 5, kuning kehijauan atau hijau muda, stamen 1. Bunga betina zigomorf, daun kelopak 1 – 2, daun mahkota 1 panjang lk 1 mm.  
Pustaka : Backer C.A. & Brink R.C.B. (1965): *Flora of Java* (Spermatophytes only). N.V.P. Noordhoff – Groningen – The Netherlands.

Surakarta, 31 Maret 2018

Determinasi



Armanah Wirjosoendjojo, SU.

**Lampiran 2. Foto Daun Cincau Hijau**

Tanaman cincau hijau



**Lampiran 3. Foto *Vacum Buchner*, Evaporator, dan Corong Pisah**



*Vacum Buchner*



Evaporator



Corong Pisah

**Lampiran 4. Foto Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat**

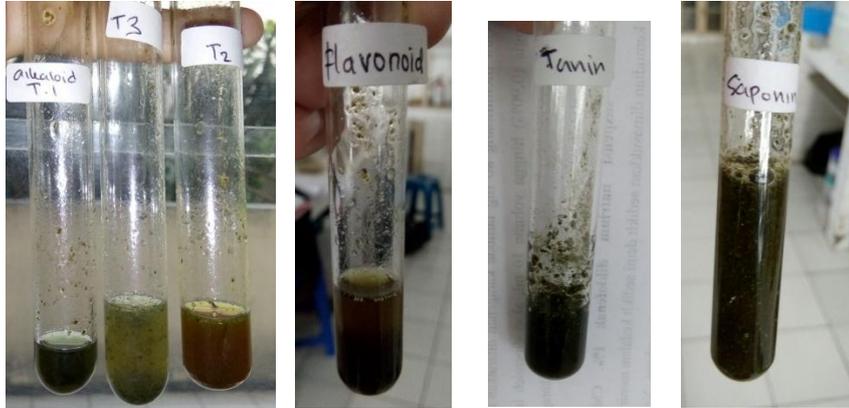
Ekstrak etanol daun cincau hijau



Fraksi etil asetat daun cincau hijau

## Lampiran 5. Foto Identifikasi Kandungan Senyawa

### - Hasil identifikasi serbuk



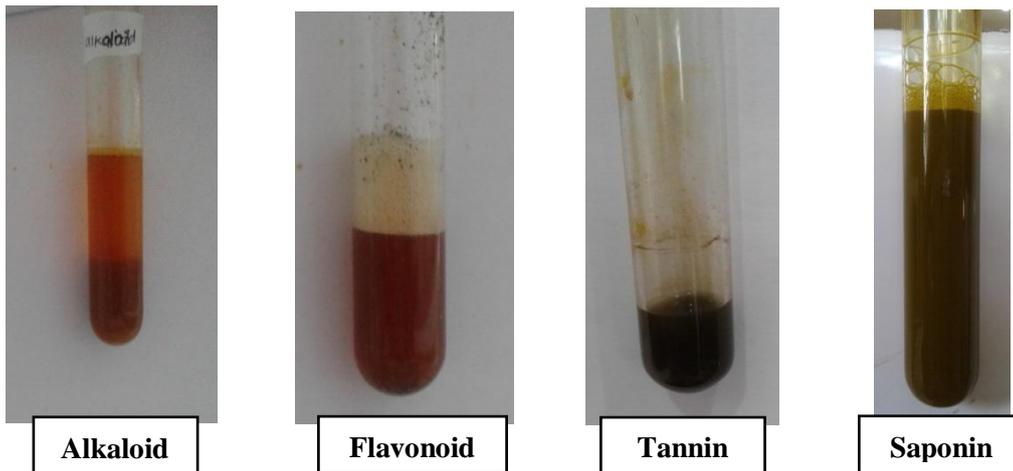
Alkaloid

Flavonoid

Tannin

Saponin

### - Hasil identifikasi ekstrak



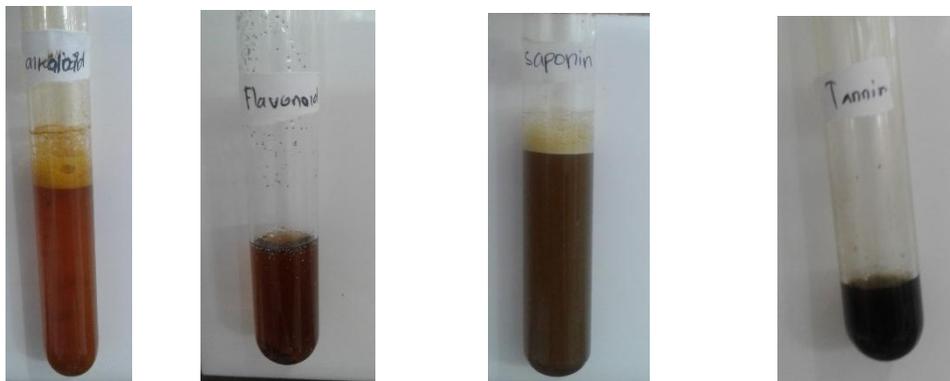
Alkaloid

Flavonoid

Tannin

Saponin

### - Hasil identifikasi fraksi etil asetat



Alkaloid

Flavonoid

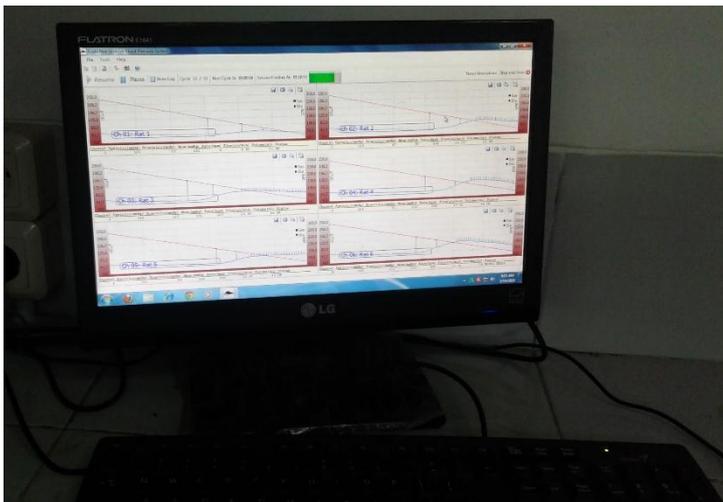
Saponin

Tannin

### Lampiran 6. Foto Alat CODA



Alat CODA



Komputer yang terhubung alat CODA

**Lampiran 7. Perhitungan rumus Federer**

Rumus Federer :

$$(n-1) \times (k-1) \geq 15$$

k : jumlah kelompok

n : jumlah hewan uji dalam tiap kelompok

$$(n-1) \times (k-1) \geq 15$$

$$(n-1) \times (6-1) \geq 15$$

$$(n-1) \times (5) \geq 15$$

$$(n-1) \geq 3$$

$$n \geq 3 + 1$$

$$n \geq 4$$

Jadi, jumlah hewan uji yang digunakan adalah 4 ekor tikus wistar.

**Lampiran 8. Perhitungan rendemen serbuk daun cincau hijau ( *Cyclea barbata* Miers) terhadap simplisia**

Bobot basah (g)	Bobot kering (g)	Persentase % (b/b)
9.000	1.200	13.33

Persentase rata-rata rendemen serbuk daun cincau hijau

Rumus :

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{bobot kering (g)}}{\text{bobot basah (g)}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen daun cincau hijau} = \frac{1.200 \text{ gram}}{9.000 \text{ gram}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen daun cincau hijau} = 13.33 \%$$

Jadi, rata-rata persentase rendemen bobot basah terhadap bobot serbuk daun cincau hijau adalah 13,33%.

### Lampiran 9. Perhitungan Susut Pengerinan

Sampel	Berat awal (gram)	Kadar kelembaban (%)
Serbuk daun cincau hijau	2	7,3
	2	7,5
	2	8,2
Rata-rata		7,7

$$\begin{aligned}
 \text{Rata-rata susut pengeringan} &= \frac{\text{Jumlah kadar kelembaban}}{\text{jumlah serbuk yang diuji}} \\
 &= \frac{7,3\% + 7,5\% + 8,2\%}{3} \\
 &= 7,7\%
 \end{aligned}$$

Berdasarkan data yang diperoleh *Moisture Balance* rata-rata susut pengeringan serbuk daun cincau hijau adalah 7,7%.

**Lampiran 10. Perhitungan Rendemen Ekstrak**

Bobot serbuk (g)	Bobot ekstrak (g)	Persentase % (b/b)
1.000	93	9,3

$$\text{Rumus rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak (g)}}{\text{bobot serbuk (g)}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen ekstrak} = \frac{93,415 \text{ (g)}}{1000 \text{ (g)}} \times 100\%$$

$$= 9,3 \%$$

Jadi, persentase rendemen ekstrak daun cincau hijau terhadap serbuk daun cincau hijau adalah 9,3%.

### Lampiran 11. Perhitungan Rendemen Fraksi

Nama Pelarut	Bobot Ekstrak (gram)	Bobot Fraksi (gram)	Persen Rendemen (%)
N-Heksana		3,75	4,75
Etil Asetat	80	3,2	4
Air	80	13	8
	80		

$$\text{Rumus rendemen fraksi} = \frac{\text{bobot fraksi (g)}}{\text{bobot ekstrak (g)}} \times 100\%$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen fraksi air} &= \frac{13,15 \text{ (g)}}{80 \text{ (g)}} \times 100\% \\ &= 16,5\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen fraksi etil asetat} &= \frac{3,2 \text{ (g)}}{80 \text{ (g)}} \times 100\% \\ &= 4\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rendemen fraksi n-heksana} &= \frac{3,8 \text{ (g)}}{80 \text{ (g)}} \times 100\% \\ &= 4,75\% \end{aligned}$$

## Lampiran 12. Perhitungan Dosis

Syarat volume maksimum larutan sediaan uji yang dapat diberikan pada mencit (200 g) secara per oral (p.o) adalah sebesar 5 ml. Pada penelitian ini digunakan volume pemberian larutan sediaan uji untuk tikus secara per oral pada semua kelompok perlakuan sebanyak 1-2 ml.

### Na CMC 0,5 %

- Larutan stok Na CMC 0,5 %  $= 0,5 \text{ g} / 100 \text{ ml}$   
 $= 500 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$   
 $= 5 \text{ mg/ml}$
- Cara pembuatan : Ditimbang 500 mg Na CMC, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan aquadest sampai batas tertera.
- Volume pemberian : 2 ml

### Atenolol

- Dosis atenolol pada manusia adalah 50 mg/70 kgbb manusia dikonversikan ke tikus 200 g.  
Dosis untuk tikus  $= 50 \text{ mg} \times 0,018 = 0,9 \text{ mg} / 200 \text{ gbb}$  tikus
- Larutan stok atenolol 0,1%  $= 0,1 \text{ g} / 100 \text{ ml}$   
 $= 100 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$   
 $= 1 \text{ mg/ml}$
- Cara pembuatan : Diambil 100 mg atenolol digerus, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan Na CMC 0,5% sampai batas tertera.
- Volume pemberian

Tikus 1 285 g $= \frac{285 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,9 \text{ mg}$	Volume pemberian $= \frac{1,27 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
$= 1,27 \text{ mg}$	$= 0,27 \text{ ml}$
Tikus 2 237 g $= \frac{237 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,9 \text{ mg}$	Volume pemberian $= \frac{1,06 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
$= 1,06 \text{ mg}$	$= 1,06 \text{ ml}$
Tikus 3 214 g $= \frac{214 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,9 \text{ mg}$	Volume pemberian $= \frac{0,96 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
$= 0,96 \text{ mg}$	$= 0,96 \text{ ml}$
Tikus 4 246 g $= \frac{246 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,9 \text{ mg}$	Volume pemberian $= \frac{1,10 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
$= 1,10 \text{ mg}$	$= 1,10 \text{ ml}$

### Ekstrak etanol daun cincau hijau dosis 24g mg/200gbb tikus

- Larutan stok ekstrak 1,4% = 1,4 g/100 ml  
= 1400 mg/ 100 ml  
= 14 mg/ml
- Cara pembuatan : Ditimbang 1400 mg ekstrak digerus menggunakan mortir yang direndam air panas dengan suspensi Na CMC 0,5% 50 ml samapai ekstrak tercampur rata, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml ditambah Na CMC 0,5% sampai batas tertera.
- Volume pemberian

$$\begin{aligned} \text{Tikus 1 } 285 \text{ g} &= \frac{285 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,9 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{1,27 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 1,27 \text{ mg} & &= 0,27 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Tikus 2 } 237 \text{ g} &= \frac{237 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,9 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{1,06 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 1,06 \text{ mg} & &= 1,06 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Tikus 3 } 214 \text{ g} &= \frac{214 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,9 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{0,96 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 0,96 \text{ mg} & &= 0,96 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Tikus 4 } 246 \text{ g} &= \frac{246 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,9 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{1,10 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 1,10 \text{ mg} & &= 1,10 \text{ ml} \end{aligned}$$

### Fraksi etil asetat dosis ½ kali dari dosis efektif ekstrak 24 mg/200gbb

- Penentuan dosis = ½ dosis efektif ekstrak x rendemen fraksi etil asetat  
= (24 mg/200gbb x ½) x 4%  
= 0,48 mg/200gbb

- Larutan stok fraksi 0,03% = 0,03 g/100 ml  
= 30 mg/ 100 ml  
= 0,3 mg/ml

- Cara pembuatan : Ditimbang 30 mg fraksi etil asetat digerus menggunakan mortir yang sebelumnya direndam air panas dengan suspensi Na CMC 0,5% 50 ml samapai ekstrak tercampur rata, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml ditambah Na CMC 0,5% sampai batas tertera.

- Volume pemberian

$$\begin{aligned} \text{Tikus 1 } 217 \text{ g} &= \frac{285 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,48 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{0,52 \text{ mg}}{30 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 0,52 \text{ mg} & &= 1,73 \text{ ml} \end{aligned}$$

Tikus 2 223 g	$= \frac{223 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,48 \text{ mg}$	Volume pemberian	$= \frac{0,54 \text{ mg}}{30 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
	$= 0,54 \text{ mg}$		$= 1,8 \text{ ml}$
Tikus 3 246 g	$= \frac{246 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,48 \text{ mg}$	Volume pemberian	$= \frac{0,59 \text{ mg}}{30 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
	$= 0,59 \text{ mg}$		$= 1,97 \text{ ml}$
Tikus 4 232 g	$= \frac{232 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,48 \text{ mg}$	Volume pemberian	$= \frac{0,55 \text{ mg}}{30 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
	$= 0,55 \text{ mg}$		$= 1,83 \text{ ml}$

### Fraksi etil asetat dosis 1 kali dari dosis efektif ekstrak 24 mg/200gbb

- Penentuan dosis = 1 dosis efektif ekstrak x rendemen fraksi etil asetat  
 $= (24 \text{ mg}/200\text{gbb} \times 1) \times 4\%$   
 $= 0,96 \text{ mg}/200\text{gbb}$
- Larutan stok fraksi 0,06%  $= 0,06 \text{ g}/100 \text{ ml}$   
 $= 60 \text{ mg}/100 \text{ ml}$   
 $= 0,6 \text{ mg/ml}$
- Cara pembuatan : Ditimbang 60 mg fraksi etil asetat digerus menggunakan mortir yang sebelumnya direndam air panas dengan suspensi Na CMC 0,5% 50 ml samapai ekstrak tercampur rata, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml ditambah Na CMC 0,5% sampai batas tertera.
- Volume pemberian

Tikus 1 214 g	$= \frac{214 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,96 \text{ mg}$	Volume pemberian	$= \frac{1,03 \text{ mg}}{60 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
	$= 1,03 \text{ mg}$		$= 1,72 \text{ ml}$
Tikus 2 226 g	$= \frac{226 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,96 \text{ mg}$	Volume pemberian	$= \frac{1,08 \text{ mg}}{60 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
	$= 1,08 \text{ mg}$		$= 1,81 \text{ ml}$
Tikus 3 245 g	$= \frac{245 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,96 \text{ mg}$	Volume pemberian	$= \frac{1,18 \text{ mg}}{60 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
	$= 1,18 \text{ mg}$		$= 1,97 \text{ ml}$
Tikus 4 228 g	$= \frac{228 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,96 \text{ mg}$	Volume pemberian	$= \frac{1,10 \text{ mg}}{60 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml}$
	$= 1,10 \text{ mg}$		$= 1,83 \text{ ml}$

**Fraksi etil asetat dosis 2 kali dari dosis efektif ekstrak 24 mg/200gbb**

- Penentuan dosis = 2 dosis efektif ekstrak x rendemen fraksi etil asetat  

$$= (24 \text{ mg}/200\text{gbb} \times 2) \times 4\%$$

$$= 1,92 \text{ mg}/200\text{gbb}$$
- Larutan stok fraksi 0,12%  $= 0,12 \text{ g}/100 \text{ ml}$   
 $= 120 \text{ mg}/100 \text{ ml}$   
 $= 1,2 \text{ mg}/\text{ml}$
- Cara pembuatan : Ditimbang 120 mg fraksi etil asetat digerus menggunakan mortir yang sebelumnya direndam air panas dengan suspensi Na CMC 0,5% 50 ml samapai ekstrak tercampur rata, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml ditambah Na CMC 0,5% sampai batas tertera.
- Volume pemberian

$$\begin{aligned} \text{Tikus 1 } 214 \text{ g} &= \frac{214 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 1,92 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{2,05 \text{ mg}}{120 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 2,02 \text{ mg} & &= 1,71 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Tikus 2 } 224 \text{ g} &= \frac{224 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 1,92 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{2,15 \text{ mg}}{120 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 2,15 \text{ mg} & &= 1,80 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Tikus 3 } 232 \text{ g} &= \frac{232 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 1,92 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{2,23 \text{ mg}}{120 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 2,23 \text{ mg} & &= 1,86 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Tikus 4 } 234 \text{ g} &= \frac{234 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 1,92 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{2,25 \text{ mg}}{120 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} \\ &= 2,25 \text{ mg} & &= 1,87 \text{ ml} \end{aligned}$$

**Epinefrin 1,2 mg/kgbb tikus**

- Penentuan dosis  $= \frac{200 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 1,2 \text{ mg}/\text{kgbb}$   
 $= 0,24 \text{ mg}/200\text{gbb}$
- Cara pengenceran : 1 ml adrenalin dimasukan dalam labu ukur 10 ml ditambah *aqua for injection* sampai tanda batas.
- Volume pemberian

Misalkan untuk tikus bb 254 g

$$\begin{aligned} \text{Tikus } 254 \text{ g} &= \frac{254 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 0,30 \text{ mg} & \text{Volume pemberian} &= \frac{0,30 \text{ mg}}{1 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} \\ &= 0,30 \text{ mg} & &= 0,30 \text{ ml} \end{aligned}$$

### Lampiran 13. Berat Badan Tikus dan Volume Pemberian

Kelompok	Nomor Tikus	Berat (g)	CMC (ml)	Atenolol (ml)	Ekstrak (ml)	Fraksi (ml)	Epinefrin (ml)
Kontrol sakit	1	254	2	-	-	-	0,30
	2	247	2	-	-	-	0,29
	3	240	2	-	-	-	0,28
	4	211	2	-	-	-	0,25
Kontrol obat pembanding	1	285	-	1,3	-	-	0,34
	2	237	-	1,1	-	-	0,28
	3	214	-	1	-	-	0,25
	4	246	-	1,1	-	-	0,29
Ekstrak 24mg/200 g bb tikus	1	198	-	-	1,7	-	0,23
	2	277	-	-	2,4	-	0,33
	3	190	-	-	1,6	-	0,23
	4	186	-	-	1,6	-	0,22
Fraksi dosis 0,48 mg/ 200 g BB tikus	1	217	-	-	-	1,7	0,27
	2	223	-	-	-	1,8	0,27
	3	246	-	-	-	2	0,29
	4	232	-	-	-	1,8	0,28
Fraksi dosis 0,96 mg/200 g BB tikus	1	214	-	-	-	1,7	0,25
	2	226	-	-	-	1,8	0,27
	3	245	-	-	-	2	0,29
	4	170	-	-	-	1,8	0,20
Fraksi dosis 1,92 mg/200 g BB tikus	1	214	-	-	-	1,7	0,25
	2	224	-	-	-	1,8	0,27
	3	232	-	-	-	1,9	0,28
	4	226	-	-	-	1,9	0,27

**Lampiran 14. Data perolehan rata-rata dan SD tekanan darah sistolik**

Kel Na CMC	T0	T1	T2
Tikus 1	115	168	171
Tikus 2	115	167	173
Tikus 3	130	168	173
Tikus 4	123	168	172
SD	7,23	0,50	0,96
rata2	121	168	172

Kel dosis 1	T0	T1	T2
Tikus 1	120	165	140
Tikus 2	124	167	146
Tikus 3	115	151	142
Tikus 4	120	159	139
SD	3,69	3,69	3,10
rata2	120	161	151

Kel Atenolol	T0	T1	T2
Tikus 1	118	132	96
Tikus 2	120	145	99
Tikus 3	122	137	95
Tikus 4	117	134	98
SD	2,22	5,72	1,83
rata2	119	137	97

Kel dosis 2	T0	T1	T2
Tikus 1	118	153	123
Tikus 2	119	159	133
Tikus 3	122	156	134
Tikus 4	118	167	147
SD	1,89	6,02	9,84
rata2	119	159	134

Kel Ekstrak	T0	T1	T2
Tikus 1	125	157	136
Tikus 2	120	166	140
Tikus 3	123	174	149
Tikus 4	125	164	139
SD	2,36	6,99	5,60
rata2	123	165	141

Kel dosis 3	T0	T1	T2
Tikus 1	120	135	103
Tikus 2	121	141	111
Tikus 3	118	138	109
Tikus 4	116	140	106
SD	2,22	2,65	3,50
rata2	119	139	107

Tabel data besar rata-rata dan SD kelompok dari data diatas.

Kel Uji	Rata-rata			SD		
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
CMC	121	168	172	7,23	0,5	0,96
Atenolol	119	137	107	2,22	5,72	8,06
Ekstrak 24 mg	123	165	141	2,36	6,99	5,6
Fraksi 0,48 mg	120	164	151	3,69	9,31	4,4
Fraksi 0,96 mg	119	161	147	1,89	7,07	4,97
Fraksi 1,92 mg	119	148	120	2,22	8,91	7,87

**Lampiran 15. Data perolehan rata-rata dan SD tekanan darah diastolik**

Kel CMC	T0	T1	T2
Tikus 1	88	119	118
Tikus 2	90	109	115
Tikus 3	93	110	116
Tikus 4	83	113	117
SD	<b>4,20</b>	<b>4,50</b>	<b>1,29</b>
rata2	<b>88</b>	<b>113</b>	<b>116</b>

Kel Dosis 1	T0	T1	T2
Tikus 1	89	121	114
Tikus 2	85	112	100
Tikus 3	84	104	98
Tikus 4	90	121	104
SD	<b>2,94</b>	<b>8,19</b>	<b>7,12</b>
rata2	<b>87</b>	<b>114</b>	<b>104</b>

Kel atenolol	T0	T1	T2
Tikus 1	88	85	78
Tikus 2	87	97	83
Tikus 3	87	94	85
Tikus 4	91	98	88
SD	<b>1,89</b>	<b>5,92</b>	<b>4,20</b>
rata2	<b>88</b>	<b>93</b>	<b>83</b>

Kel dosis 2	T0	T1	T2
Tikus 1	80	120	90
Tikus 2	84	106	92
Tikus 3	84	108	91
Tikus 4	85	120	107
SD	<b>2,22</b>	<b>7,55</b>	<b>8,04</b>
rata2	<b>83</b>	<b>113</b>	<b>95</b>

Kel ekstrak	T0	T1	T2
Tikus 1	91	117	96
Tikus 2	68	116	112
Tikus 3	89	120	102
Tikus 4	96	112	97
SD	<b>12,36</b>	<b>3,30</b>	<b>7,32</b>
rata2	<b>86</b>	<b>116</b>	<b>102</b>

Kel dosis 3	T0	T1	T2
Tikus 1	83	94	78
Tikus 2	80	99	87
Tikus 3	85	97	82
Tikus 4	84	98	83
SD	<b>2,16</b>	<b>2,16</b>	<b>3,70</b>
rata2	<b>83</b>	<b>97</b>	<b>83</b>

Tabel data besar rata-rata dan SD kelompok dari data diatas

Kel Uji	Rata-rata			SD		
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
CMC	88	113	116	4,2	4,5	1,29
Atenolol	88	93	83	1,89	5,92	4,2
Esktrak 24mg	86	116	102	12,36	3,3	7,32
Fraksi 0,48 mg	87	114	104	2,94	8,19	7,12
Fraksi 0,96 mg	83	113	95	2,22	7,55	8,04
Fraksi 1,92 mg	83	98	86	2,16	6,32	3,87

## Lampiran 16. Data statistik tekanan darah sistol

### Tekanan darah sistol T0

#### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
SistolT0	24	120.17	3.667	115	130

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		SistolT0
N		24
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	120.17
	Std. Deviation	3.667
Most Extreme Differences	Absolute	.143
	Positive	.143
	Negative	-.079
Kolmogorov-Smirnov Z		.701
Asymp. Sig. (2-tailed)		.709

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

#### Test of Homogeneity of Variances

SistolT0

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.516	5	18	.022

#### ANOVA

SistolT0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	54.833	5	10.967	.776	.580
Within Groups	254.500	18	14.139		
Total	309.333	23			

**Tekanan darah sistol T1****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
SistolikT1	24	157.17	12.873	132	174

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		SistolikT1
N		24
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	157.17
	Std. Deviation	12.873
Most Extreme Differences	Absolute	.161
	Positive	.104
	Negative	-.161
Kolmogorov-Smirnov Z		.787
Asymp. Sig. (2-tailed)		.566

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

SistolikT1

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.787	5	18	.166

**ANOVA**

SistolikT1

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2917.833	5	583.567	11.756	.000
Within Groups	893.500	18	49.639		
Total	3811.333	23			

**Post Hoc Tests****Multiple Comparisons**SistolikT1  
Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC	Atenolol	30.750*	4.982	.000	14.92	46.58
	Ekstrak	2.500	4.982	.995	-13.33	18.33
	Fraksi 0,48mg	3.750	4.982	.972	-12.08	19.58
	Fraksi 0,96 mg	6.750	4.982	.752	-9.08	22.58
	Fraksi 1,92 mg	19.750*	4.982	.010	3.92	35.58
Atenolol	CMC	-30.750*	4.982	.000	-46.58	-14.92
	Ekstrak	-28.250*	4.982	.000	-44.08	-12.42
	Fraksi 0,48mg	-27.000*	4.982	.000	-42.83	-11.17
	Fraksi 0,96 mg	-24.000*	4.982	.002	-39.83	-8.17
	Fraksi 1,92 mg	-11.000	4.982	.282	-26.83	4.83
Ekstrak	CMC	-2.500	4.982	.995	-18.33	13.33
	Atenolol	28.250*	4.982	.000	12.42	44.08
	Fraksi 0,48mg	1.250	4.982	1.000	-14.58	17.08
	Fraksi 0,96 mg	4.250	4.982	.953	-11.58	20.08
	Fraksi 1,92 mg	17.250*	4.982	.028	1.42	33.08
Fraksi 0,48mg	CMC	-3.750	4.982	.972	-19.58	12.08
	Atenolol	27.000*	4.982	.000	11.17	42.83
	Ekstrak	-1.250	4.982	1.000	-17.08	14.58
	Fraksi 0,96 mg	3.000	4.982	.990	-12.83	18.83
	Fraksi 1,92 mg	16.000*	4.982	.047	.17	31.83
Fraksi 0,96 mg	CMC	-6.750	4.982	.752	-22.58	9.08
	Atenolol	24.000*	4.982	.002	8.17	39.83
	Ekstrak	-4.250	4.982	.953	-20.08	11.58
	Fraksi 0,48mg	-3.000	4.982	.990	-18.83	12.83
	Fraksi 1,92 mg	13.000	4.982	.145	-2.83	28.83
Fraksi 1,92 mg	CMC	-19.750*	4.982	.010	-35.58	-3.92
	Atenolol	11.000	4.982	.282	-4.83	26.83
	Ekstrak	-17.250*	4.982	.028	-33.08	-1.42
	Fraksi 0,48mg	-16.000*	4.982	.047	-31.83	-.17
	Fraksi 0,96 mg	-13.000	4.982	.145	-28.83	2.83

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

**SistolikT1**Tukey HSD<sup>a</sup>

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Atenolol	4	137.00		
Fraksi 1,92 mg	4	148.00	148.00	
Fraksi 0,96 mg	4		161.00	161.00
Fraksi 0,48mg	4			164.00
Ekstrak	4			165.25
CMC	4			167.75
Sig.		.282	.145	.752

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

**Tekanan darah sistol T2****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
SistolikT2	24	139.79	22.144	98	173

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		SistolikT2
N		24
Normal Parameters <sup>a..b</sup>	Mean	139.79
	Std. Deviation	22.144
Most Extreme Differences	Absolute	.111
	Positive	.109
	Negative	-.111
Kolmogorov-Smirnov Z		.543
Asymp. Sig. (2-tailed)		.930

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

SistolikT2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.978	5	18	.131

**ANOVA**

SistolikT2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10668.208	5	2133.642	62.986	.000
Within Groups	609.750	18	33.875		
Total	11277.958	23			

*Post Hoc Tests***Multiple Comparisons**SistolikT2  
Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC	Atenolol	64.750 <sup>*</sup>	4.116	.000	51.67	77.83
	Ekstrak	31.250 <sup>*</sup>	4.116	.000	18.17	44.33
	Fraksi 0,48mg	21.250 <sup>*</sup>	4.116	.001	8.17	34.33
	Fraksi 0,96 mg	25.250 <sup>*</sup>	4.116	.000	12.17	38.33
	Fraksi 1,92 mg	52.250 <sup>*</sup>	4.116	.000	39.17	65.33
Atenolol	CMC	-64.750 <sup>*</sup>	4.116	.000	-77.83	-51.67
	Ekstrak	-33.500 <sup>*</sup>	4.116	.000	-46.58	-20.42
	Fraksi 0,48mg	-43.500 <sup>*</sup>	4.116	.000	-56.58	-30.42
	Fraksi 0,96 mg	-39.500 <sup>*</sup>	4.116	.000	-52.58	-26.42
	Fraksi 1,92 mg	-12.500 <sup>*</sup>	4.116	.066	-25.58	.58
Ekstrak	CMC	-31.250 <sup>*</sup>	4.116	.000	-44.33	-18.17
	Atenolol	33.500 <sup>*</sup>	4.116	.000	20.42	46.58
	Fraksi 0,48mg	-10.000	4.116	.198	-23.08	3.08
	Fraksi 0,96 mg	-6.000	4.116	.693	-19.08	7.08
	Fraksi 1,92 mg	21.000 <sup>*</sup>	4.116	.001	7.92	34.08
Fraksi 0,48mg	CMC	-21.250 <sup>*</sup>	4.116	.001	-34.33	-8.17
	Atenolol	43.500 <sup>*</sup>	4.116	.000	30.42	56.58
	Ekstrak	10.000	4.116	.198	-3.08	23.08
	Fraksi 0,96 mg	4.000	4.116	.921	-9.08	17.08
	Fraksi 1,92 mg	31.000 <sup>*</sup>	4.116	.000	17.92	44.08
Fraksi 0,96 mg	CMC	-25.250 <sup>*</sup>	4.116	.000	-38.33	-12.17
	Atenolol	39.500 <sup>*</sup>	4.116	.000	26.42	52.58
	Ekstrak	6.000	4.116	.693	-7.08	19.08
	Fraksi 0,48mg	-4.000	4.116	.921	-17.08	9.08
	Fraksi 1,92 mg	27.000 <sup>*</sup>	4.116	.000	13.92	40.08
Fraksi 1,92 mg	CMC	-52.250 <sup>*</sup>	4.116	.000	-65.33	-39.17
	Atenolol	12.500	4.116	.066	-.58	25.58
	Ekstrak	-21.000 <sup>*</sup>	4.116	.001	-34.08	-7.92
	Fraksi 0,48mg	-31.000 <sup>*</sup>	4.116	.000	-44.08	-17.92
	Fraksi 0,96 mg	-27.000 <sup>*</sup>	4.116	.000	-40.08	-13.92

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

**SistolikT2**Tukey HSD<sup>a</sup>

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Atenolol	4	107.50		
Fraksi 1,92 mg	4	120.00		
Ekstrak	4		141.00	
Fraksi 0,96 mg	4		147.00	
Fraksi 0,48mg	4		151.00	
CMC	4			172.25
Sig.		.066	.198	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

## Lampiran 17. Data statistik tekanan darah diastolik

### Tekanan darah diastolik T0

#### Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DiastolT0	24	86.00	5.485	68	96

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DiastolT0
N		24
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	86.00
	Std. Deviation	5.485
Most Extreme Differences	Absolute	.167
	Positive	.098
	Negative	-.167
Kolmogorov-Smirnov Z		.819
Asymp. Sig. (2-tailed)		.513

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

#### Test of Homogeneity of Variances

DiastolT0

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.755	5	18	.017

#### ANOVA

DiastolT0

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	115.500	5	23.100	.721	.616
Within Groups	576.500	18	32.028		
Total	692.000	23			

**Tekanan darah diastolik T1****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DiastolT2	24	108.13	10.419	85	121

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		DiastolT2
N		24
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	108.13
	Std. Deviation	10.419
Most Extreme Differences	Absolute	.126
	Positive	.126
	Negative	-.108
Kolmogorov-Smirnov Z		.618
Asymp. Sig. (2-tailed)		.840

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

DiastolT2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.086	5	18	.114

**ANOVA**

DiastolT2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1873.375	5	374.675	10.821	.000
Within Groups	623.250	18	34.625		
Total	2496.625	23			

*Post Hoc Tests***Multiple Comparisons**DiastolT2  
Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC	Atenolol	19.250	4.161	.002	6.03	32.47
	Ekstrak 24 mg/ gbb	-3.500	4.161	.955	-16.72	9.72
	Fraksi 0,48 mg/ gbb	-1.750	4.161	.998	-14.97	11.47
	Fraksi 0,96 mg/ gbb	-.750	4.161	1.000	-13.97	12.47
	Fraksi 1,92 mg/ gbb	14.500	4.161	.027	1.28	27.72
Atenolol	CMC	-19.250	4.161	.002	-32.47	-6.03
	Ekstrak 24 mg/ gbb	-22.750	4.161	.000	-35.97	-9.53
	Fraksi 0,48 mg/ gbb	-21.000	4.161	.001	-34.22	-7.78
	Fraksi 0,96 mg/ gbb	-20.000	4.161	.002	-33.22	-6.78
	Fraksi 1,92 mg/ gbb	-4.750	4.161	.858	-17.97	8.47
Ekstrak 24 mg/ gbb	CMC	3.500	4.161	.955	-9.72	16.72
	Atenolol	22.750	4.161	.000	9.53	35.97
	Fraksi 0,48 mg/ gbb	1.750	4.161	.998	-11.47	14.97
	Fraksi 0,96 mg/ gbb	2.750	4.161	.984	-10.47	15.97
	Fraksi 1,92 mg/ gbb	18.000	4.161	.005	4.78	31.22
Fraksi 0,48 mg/ gbb	CMC	1.750	4.161	.998	-11.47	14.97
	Atenolol	21.000	4.161	.001	7.78	34.22
	Ekstrak 24 mg/ gbb	-1.750	4.161	.998	-14.97	11.47
	Fraksi 0,96 mg/ gbb	1.000	4.161	1.000	-12.22	14.22
	Fraksi 1,92 mg/ gbb	16.250	4.161	.011	3.03	29.47
Fraksi 0,96 mg/ gbb	CMC	.750	4.161	1.000	-12.47	13.97
	Atenolol	20.000	4.161	.002	6.78	33.22
	Ekstrak 24 mg/ gbb	-2.750	4.161	.984	-15.97	10.47
	Fraksi 0,48 mg/ gbb	-1.000	4.161	1.000	-14.22	12.22
	Fraksi 1,92 mg/ gbb	15.250	4.161	.019	2.03	28.47
Fraksi 1,92 mg/ gbb	CMC	-14.500	4.161	.027	-27.72	-1.28
	Atenolol	4.750	4.161	.858	-8.47	17.97
	Ekstrak 24 mg/ gbb	-18.000	4.161	.005	-31.22	-4.78
	Fraksi 0,48 mg/ gbb	-16.250	4.161	.011	-29.47	-3.03
	Fraksi 0,96 mg/ gbb	-15.250	4.161	.019	-28.47	-2.03

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

**DiastolT2**Tukey HSD<sup>a</sup>

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Atenolol	4	93.50	
Fraksi 1,92 mg/ gbb	4	98.25	
CMC	4		112.75
Fraksi 0,96 mg/ gbb	4		113.50
Fraksi 0,48 mg/ gbb	4		114.50
Ekstrak 24 mg/ gbb	4		116.25
Sig.		.858	.955

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.

**Tekanan darah diastolik T2****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
DiastolT2	24	97.88	12.484	78	118

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		DiastolT2
N		24
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	97.88
	Std. Deviation	12.484
Most Extreme Differences	Absolute	.139
	Positive	.139
	Negative	-.121
Kolmogorov-Smirnov Z		.683
Asymp. Sig. (2-tailed)		.740

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

DiastolT2

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.396	5	18	.273

**ANOVA**

DiastolT2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2974.875	5	594.975	17.564	.000
Within Groups	609.750	18	33.875		
Total	3584.625	23			

*Post Hoc Tests***Multiple Comparisons**DiastolT2  
Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC	Atenolol	33.000	4.116	.000	19.92	46.08
	Ekstrak	14.750	4.116	.022	1.67	27.83
	Fraksi 0,48 mg	12.500	4.116	.066	-.58	25.58
	Fraksi 0,96 mg	21.500	4.116	.001	8.42	34.58
	Fraksi 1,92	30.000	4.116	.000	16.92	43.08
Atenolol	CMC	-33.000	4.116	.000	-46.08	-19.92
	Ekstrak	-18.250	4.116	.004	-31.33	-5.17
	Fraksi 0,48 mg	-20.500	4.116	.001	-33.58	-7.42
	Fraksi 0,96 mg	-11.500	4.116	.104	-24.58	1.58
	Fraksi 1,92	-3.000	4.116	.976	-16.08	10.08
Ekstrak	CMC	-14.750	4.116	.022	-27.83	-1.67
	Atenolol	18.250	4.116	.004	5.17	31.33
	Fraksi 0,48 mg	-2.250	4.116	.993	-15.33	10.83
	Fraksi 0,96 mg	6.750	4.116	.585	-6.33	19.83
	Fraksi 1,92	15.250	4.116	.017	2.17	28.33
Fraksi 0,48 mg	CMC	-12.500	4.116	.066	-25.58	.58
	Atenolol	20.500	4.116	.001	7.42	33.58
	Ekstrak	2.250	4.116	.993	-10.83	15.33
	Fraksi 0,96 mg	9.000	4.116	.291	-4.08	22.08
	Fraksi 1,92	17.500	4.116	.005	4.42	30.58
Fraksi 0,96 mg	CMC	-21.500	4.116	.001	-34.58	-8.42
	Atenolol	11.500	4.116	.104	-1.58	24.58
	Ekstrak	-6.750	4.116	.585	-19.83	6.33
	Fraksi 0,48 mg	-9.000	4.116	.291	-22.08	4.08
	Fraksi 1,92	8.500	4.116	.347	-4.58	21.58
Fraksi 1,92	CMC	-30.000	4.116	.000	-43.08	-16.92
	Atenolol	3.000	4.116	.976	-10.08	16.08
	Ekstrak	-15.250	4.116	.017	-28.33	-2.17
	Fraksi 0,48 mg	-17.500	4.116	.005	-30.58	-4.42
	Fraksi 0,96 mg	-8.500	4.116	.347	-21.58	4.58

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

**DiastolT2**Tukey HSD<sup>a</sup>

Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Atenolol	4	83.50		
Fraksi 1,92	4	86.50		
Fraksi 0,96 mg	4	95.00	95.00	
Ekstrak	4		101.75	
Fraksi 0,48 mg	4		104.00	104.00
CMC	4			116.50
Sig.		.104	.291	.066

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,000.