

Kajian Mekanisme Kerja Antihipertensi Matoa

Ika Purwidyaningrum



Kajian Mekanisme Kerja Antihipertensi Matoa

UU No. 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan Sifat Hak Cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan fonogram yang telah dilakukan pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Monograf

*Kajian Mekanisme Kerja
Antihipertensi Mataa*

**Penulis :
Ika Purwidyaningrum**

**Editor :
Safrinal**


PENERBIT CV AZKA PUSTAKA
AZKA PUSTAKA
Solusi Ilmu Pengetahuan

Monograf:

**Kajian Mekanisme Kerja
Antihipertensi Matao**

Penulis :

Ika Purwidyaningrum

Editor :

Safrinal

ISBN :

Design Cover

Zainur Rijal

Layout :

Moh Suardi

Ukuran Buku : 18.8x21

PENERBIT. CV. AZKA PUSTAKA

Email : penerbitazkapustaka@gmail.com

Website: www.penerbitazkapustaka.co.id

HP/Wa: 082334044378

Cetakan Pertama : Februari 2021

ANGGOTA IKAPI : 031/SBA/21

Hak Cipta dilindungi oleh Undang-Undang. Dilarang
Memperbanyak Karya Tulis Ini Dalam Bentuk Apapun Tanpa Izin
Penerbit

Isi diluar tanggung jawab penerbit dan percetakan

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT atas Rahmat dan HidayahNya, salam serta salawat kepada Rasulullah Muhammad SAW, keluarga, sahabat dan pengikut Beliau. Alhamdulillah pada akhirnya buku ini dapat diselesaikan oleh penulis. Buku ini penulis berjudul “Kajian Mekanisme Kerja Antihipertensi Matoa “

Ekstrak biji matoa dosis 150 mg/kg bb memberikan aktivitas diuretik tertinggi tetapi kadar natrium dan kalium dalam urin lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok yang lain. Sehingga dapat diambil kesimpulan sementara bahwa ekstrak etanol daun, kulit buah dan biji matoa memiliki aktivitas diuretik pada tikus putih jantan galur wistar. Ekstrak daun, kulit buah dan biji matoa mampu meningkatkan kadar natrium dan kalium urin hewan uji. Dosis efektif ekstrak daun matoa yang memiliki efek diuretik adalah 100 mg/kg bb. Berdasarkan pertimbangan volume urin, persentase EUV, kadar natrium dan kalium serta pertimbangan ketersediaan dan kemudahan maka simplisia yang dipilih untuk penelitian lebih lanjut adalah daun.

Pemberian bahan uji pada dosis 150-5.000 mg/kg bb pada mencit tidak mengakibatkan kematian juga tidak menimbulkan gejala klinis yang berbeda dibanding kelompok kontrol. Perkembangan bobot badan mencit selama 14 hari menunjukkan pola perkembangan bobot badan yang mirip dan tidak ada perbedaan yang berarti dibanding kelompok kontrol. Tidak ada hewan yang mati selama pengujian sehingga diketahui bahwa dosis letal 50 (LD₅₀) lebih besar dari 5.000 mg/kg bb, senyawa uji tersebut dapat dikatakan praktis tidak toksik dan relatif tidak membahayakan.

Tidak ada perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan dengan kelompok normal terhadap parameter indeks organ jantung, tetapi terjadi penurunan indeks organ jantung pada kelompok hipertensi yang diberikan terapi HCT 0,45 mg/kg bb

mapun peringkat dosis ekstrak dan fraksi daun matoa. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terapi selama 28 hari dengan HCT maupun ekstrak dan fraksi daun matoa dengan berbagai peringkat dosis tidak mampu menurunkan indeks organ jantung yang diinduksi hipertensi dengan prednisone-NaCl selama 28 hari dan dilanjutkan pula selama 28 hari terapi'

Hasil pengukuran menunjukkan bahwa pada waktu 15 menit setelah pemberian sediaan, terjadi peningkatan kadar NO terhadap semua kelompok perlakuan namun tidak signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($p>0,05$).

Penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan sumbang saran yang membangun dari semua pihak sehingga penulisan buku ini menjadi sempurna. Semoga apa yang telah ditulis dapat menambah wawasan dan pengetahuan bagi kita semua.

Bandung Februar, 2022

Penulis

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	iii
Daftar Gambar.....	iv
Daftar Tabel.....	vi
Bab 1 Pendahuluan	1
Bab II Manfaat matoa terhadap jantung	5
A. Matoa	5
B. Jantung	7
C. Dinding Jantung	8
D. Fisiologi Jantung	9
E. Kardiodinamik Faktor Penentu Cardiac Output	10
F. Faktor yang mempengaruhi Cardiac Output	11
Bab III Hipertensi	15
A. Patofisiologi Hipertensi	16
B. Terapi Hipertensi	26
Bab IV Metodologi penelitian	29
A. Uji Diuretik	30
B. Uji Antihipertensi	31
C. Aktivitas penghambatan ACE	33
D. Efek Vasodilatasi terhadap Aorta Kelinci dan Jantung Kodok	34
E. Pengujian Vasodilator (NO) dengan Reagen Griess	36
Bab V Hasil Penelitian dan Pembahasan	38
A. Studi Pendahuluan	39
B. Karakterisasi Simplisia, Ekstrak dan Fraksi Daun Matoa	45
Daftar Pustaka	75
Biadata Penulis	81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Foto Daun matao	7
Gambar 3. 1 Alogaritma pemilihan obat pada awal terapi hipertensi tanpa indikasi penyerta (Dipiro, 2008)	28
Gambar 3. 2 Alogaritma pemilihan obat pada awal terapi hipertensi dengan indikasi penyerta (Dipiro, 2008)	28
Gambar 5.1 Rata-rata volume urin tiap kelompok uji pada pengamatan 4 jam	41
Gambar 5. 2 Rata-rata aktivitas diuretik tiap kelompok uji.....	42
Gambar 5.3 Rata-rata kadar natrium ($\mu\text{g}/\text{ml}$) urin hewan uji tiap kelompok pada pengamatan 4 jam	43
Gambar 5. 4 Rata-rata kadar kalium ($\mu\text{g}/\text{ml}$) urin hewan uji tiap kelompok pada pengamatan 4 jam	44
Gambar 5. 5 Kromatografi lapis tipis fraksi etil asetat. Fase diam silika gel GF254, fase gerak kloroform-metanol (8:2), penampak bercak a) dibawah sinar UV λ 254 nm, b) UV λ 366 nm, c) sitroborat dibawah sinar UV λ 366 nm	47
Gambar 5.6 Profil KLT sub fraksi etil asetat. Fase diam silika gel GF254, fase gerak metanol-asam formiat-air (80:8:12) sitroborat UV λ 366 nm.....	48
Gambar 5. 7 Struktur Quercetin-3-O-rhamnoside (Suede A)	49
Gambar 5.8 Grafik rata-rata indeks organ jantung tikus hipertensi prednison-NaCl dengan berbagai perlakuan	70
Gambar 5.9 Penampang histology otot jantung hipertensi prednisone-NaCl dengan berbagai perlakuan dengan perbesaran 1000x, kolagen berwarna	

hijau transparan dengan pewarnaan Masson's trichome, tanda panah menunjukkan adanya kolagen, kecuali kelompok A, (A) kelompok normal, (B) kelompok hipertensi, (C) kelompok Hidroklorotiazid, (D) kelompok MLE 1, (E) kelompok MLE 2, (F) kelompok MLE 3, (G) kelompok MWF 1, (H) kelompok MWF 2, (I) kelompok MWF 3, (J) kelompok MEF 1, (K) kelompok MEF 2, (L) kelompok MEF 3 72

DAFTAR TABEL

Tabel 5. 1 Karakterisasi ekstrak daun mataoa	46
Tabel 5. 2 Penapisan fitokimia simplisia, ekstrak dan fraksi ekstrak daun mataoa	46
Tabel 5. 3 Data bobot badan mencit selama 14 hari pada uji toksisitas akut ekstrak daun mataoa	50
Tabel 5.4 Data mortalitas mencit uji toksisitas akut ekstrak daun mataoa	52
Tabel 5.6 Data perilaku mencit sebelum dan setelah perlakuan	54
Tabel 5.7 Rata-rata tekanan darah sistolik tikus hipertensi NaCl-Prednison dengan berbagai perlakuan	59
Tabel 5.7 Rata-rata tekanan darah sistolik tikus hipertensi NaCl-Prednison dengan berbagai perlakuan	60
Tabel 5. 8 Rata-rata tekanan darah sistolik tikus hipertensi NaCl-Prednison dengan berbagai perlakuan	62
Tabel 5.9 Rata-rata tekanan darah diastolik tikus hipertensi NaCl-Prednison dengan berbagai perlakuan	63
Tabel 5.10 Rata-rata bobot badan, bobot jantung dan indeks organ jantung tikus hipertensi prednison-NaCl dengan berbagai perlakuan.....	66

BAB I

Pendahuluan

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling umum terjadi. Prevalensi hipertensi meningkat seiring bertambahnya usia. Berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah, prevalensi hipertensi pada penduduk umur 18 tahun ke atas di Indonesia adalah sebesar 31,7%. Pengobatan hipertensi dengan obat antihipertensi dilakukan dalam jangka waktu yang lama sehingga dapat menimbulkan efek samping. Selain itu respon masing-masing individu terhadap obat antihipertensi tertentu tidak mungkin dapat diperkirakan. Kebanyakan pasien hipertensi akan memerlukan dua atau lebih obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah. Berdasarkan hal tersebut dapat menimbulkan ketidakpatuhan dalam terapi sehingga target terapi tidak tercapai.

Dengan demikian masih terbuka peluang untuk menemukan obat antihipertensi yang aman, efektif dan berkualitas. Salah satu sumbernya adalah dari bahan alam yaitu tanaman. Banyak tanaman di Indonesia yang memiliki efek menurunkan tekanan darah salah satunya adalah matoa dimana sudah digunakan oleh masyarakat Pajang Surakarta. Khasiat lain dari matoa antara lain sebagai demam, tuba ikan, beri-beri, sakit kulit, luka bernanah, pegal.

Menurut WHO, prevalensi hipertensi pada orang dewasa lebih dari 25 tahun adalah 32,5% pada pria dan 29,3% pada wanita (WHO, 2012). Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa risiko kerusakan ginjal, jantung dan otak berkaitan secara langsung dengan derajat peningkatan tekanan darah. Bahkan hipertensi ringan (tekanan darah 140/90 mm/Hg) akhirnya akan meningkatkan risiko kerusakan organ sasaran (*end organ*). Dimulai pada tekanan darah 115/75 mm/Hg, risiko penyakit kardiovaskuler akan meningkat dua kali lipat pada setiap penambahan 20/10 mm/Hg di sepanjang kisaran tekanan darah (Katzung, 2002).

Semua obat antihipertensi bekerja pada satu atau lebih dari empat lokasi kontrol anatomis dan menghasilkan efek dengan mengganggu mekanisme pengaturan tekanan darah yang normal. Suatu klasifikasi obat anti hipertensi dibagi dalam beberapa kategori berdasarkan tempat pengaturan utama atau mekanisme pada tempat kerjanya. Kategori tersebut meliputi: diuretik, obat simpatoplegik, vasodilator, obat yang menghambat produksi dan kerja angiotensin (Katzung, 2002). Terapi non-farmakologi merupakan komponen penting dalam pengobatan pasien hipertensi. Perubahan pola hidup tersebut dapat memudahkan pengaturan tekanan darah (Gilman, 2006).

Pengobatan hipertensi dengan obat antihipertensi dilakukan dalam jangka waktu yang lama sehingga dapat menimbulkan efek samping. Selain itu respon masing-masing individu terhadap obat antihipertensi tertentu tidak mungkin dapat diperkirakan. Kebanyakan pasien hipertensi akan memerlukan dua atau lebih obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah (Gilman, 2006). Berdasarkan

hal tersebut dapat menimbulkan ketidakpatuhan dalam terapi sehingga target terapi tidak tercapai.

Dengan demikian masih terbuka peluang untuk menemukan obat antihipertensi yang aman, efektif dan berkualitas. Salah satu sumbernya adalah dari bahan alam yaitu tanaman. Banyak tanaman di Indonesia yang memiliki efek menurunkan tekanan darah salah satunya adalah matoa dimana sudah digunakan oleh masyarakat Pajang Surakarta. Menurut Sangat,dkk matoa secara empiris digunakan oleh suku-suku di Indonesia dalam pengobatan demam, tuba ikan, beri-beri, sakit kulit, luka bernanah dan pegal.

Matoa merupakan tanaman yang belum banyak diteliti. Penelitian yang sudah pernah dilakukan oleh FV.Mohammad pada tahun 2010 dengan judul *A new triterpenoid saponin from the stem bark of Pometia pinnata* mampu mengisolasi senyawa saponin dan triterpenoid baru yaitu: pometin, 3-O-[beta-D-glukopiranosil-(1 → 2)-beta-D-glukopiranosil-(1 → 3)-beta-D-glukopiranosil asam]-oleanolic,FV. Mohammad pada tahun 2012 mampu mengisolasi kaemferol 3-O- α -L-rhamnopyranoside. Penelitian selanjutnya dilakukan oleh Suedee A pada tahun 2013 mampu mengisolasi epikatekin, kaempferol-3-O-rhamnoside, quercetin-3-O-rhamnoside, glikolipid, 1-O-palmitoil-3-O-[A--galactopyranosyl-(1 → 6)- β -galactopyranosyl]-sn-gliserol, glikosida steroid, stigmasterol-3-O-glukosida, dan triterpenoid saponin pentasiklik, 3-O- α -arabinofuranosyl-(1 → 3) - [α -rhamnopyranosyl-(1 → 2)]- α -arabinopyranosyl hederagenin dari ekstrak daun matoa yang memiliki aktivitas sebagai anti HIV.

Beberapa tanaman yang berkhasiat sebagai antihipertensi antara lain : *Centella asiatica* (pegagang) kandungan senyawa quercetin mekanisme meningkatkan relaksasi otot polos kardiovaskular (Thida Intharachatorn, Rungrudee Srisawat, 2013), *Brucea javanica* (L.) (Merr.) (buah makasar) kandungan senyawa quercetin: quercetin-3-O-beta-Dgalactoside, dan alkaloid 4-etoksikarbonil-2-kuinolon quassinoid:bruceoside, bruceantanol, dan yadanziolides, brucein D dan E yadanziosides: javanicolide A dan B, dan javanicoside A dan brusatol, mekanisme β 1 adrenergik (Roswieni.P. Anna., *et. al.* 2012.), *Elaeocarpus ganitrus* Roxb kandungan senyawa quercetin mekanisme ACEI (SS, Sakat., *et. al.*, 2009). Dimana tanaman tersebut memiliki kandungan senyawa yang hampir sama dengan matoa sehingga diduga matoa memiliki efek sebagai antihipertensi tetapi tidak menutup kemungkinan senyawa lain dari matoa sebagai antihipertensi.

BAB II

Pendahuluan

G. Matoa

Matoa secara empiris digunakan oleh suku-suku di Indonesia untuk mengobati demam, tuba ikan, beri-beri, sakit kulit, luka bernanah dan pegal (Sangat, dkk, 2000). Di masyarakat Pajang Surakarta, matoa digunakan dalam pengobatan antihipertensi atau tekanan darah tinggi.

Matoa (*Pometia pinnata* J. R & G Forts) termasuk dalam suku sapindaceae dan merupakan jenis tumbuhan berbentuk pohon, tinggi 20-30m. Akar tunggang, batang silindris, tegak, warna putih kotor, permukaan kasar, percabangan simpodial, arah cabang miring hingga datar, bercabang banyak sehingga membentuk pohon yang rindang. Pohon matoa sangat mudah dijumpai dan sebenarnya merupakan tanaman asli dari papua. Daun majemuk, tersusun berseling, 4-12 pasang anak daun, saat muda berwarna merah cerah-setelah dewasa menjadi hijau, bentuk jorong, panjang 30-40 cm, lebar 8-15 cm, helaian daun tebal dan kaku, ujung meruncing (*acuminatus*), pangkal tumpul (*obusus*), tepi rata, pertulangan menyirip (*pinnate*), permukaan atas dan bawah halus-berlekuk pada bagian pertulangan. Buah

bulat atau lonjong, panjang 5-6 cm, buah berwarna hijau kadang merah atau hitam (tergantung varietas), batang biji bulat-berwarna cokelat muda, daging buah lembek, berwarna putih kekuningan. Buahnya berbentuk bulat melonjong seukuran telur puyuh atau buah pinang (keluarga palem)

Klasifikasi botani matoa adalah divisi: Magnoliophyta, kelas : Magnoliopsida, sub-kelas: Rosidae, bangsa: sapindales, suku : Sapindaceae, marga: Pometia, jenis : Pometia pinnata J. R & G. Forst (Cronquist, 2001)

Di Indonesia, matoa memiliki nama daerah sesuai dengan etnisnya masing-masing: Kusai (etnis melayu tradisional & Rejang), Berisil Pohon (Etnis anak dalam (orang rimbo)), sakai (Etnis Sakai), siuh (Etnis Anak dalam (Sumatra Selatan)), Ama (Etnis Upuya).

Belum banyak penelitian tentang matoa terkait dengan aktivitasnya. Beberapa tanaman yang berkhasiat sebagai antihipertensi antara lain: *Centella asiatica* (pegagan) kandungan senyawa quercetin memiliki mekanisme meningkatkan relaksasi otot polos kardiovaskular (Thida Intharachatorn, Rungrudee Srisawat, 2013), *Brucea javanica* (L.) (Merr.) (buah makasar) kandungan senyawa quercetin: quercetin-3-O-beta-D-galactoside, dan alkaloid 4-etoksikarbonil-2-kuinolon quassinoid:bruceoside, bruceantanol, dan yadanzolides, brucein D dan E yadanziosides: javanicolide A dan B, dan javanicoside A dan brusatol, mekanisme β 1 adrenergik (Roswieni.P. Anna., et. al. 2012.), *Elaeocarpus ganitrus* Roxb kandungan senyawa

quercetin mekanisme ACEI (SS, Sakat., et. al, 2009). Dimana tanaman tersebut memiliki kandungan senyawa yang hampir sama dengan matoa sehingga diharapkan matoa memiliki efek sebagai antihipertensi tetapi tidak menutup kemungkinan senyawa lain dari matoa sebagai antihipertensi



Gambar II.1 Foto Daun matoa

H. Jantung

Jantung memiliki empat ruang, dua ruang berhubungan dengan masing-masing sirkuit. Atrium kanan menerima darah dari sistem peredaran darah dan mengalirkannya ke ventrikel kanan kemudian darah akan dipompa ke paru-paru. Atrium kiri mengumpulkan darah dari paru-paru dan mengosongkannya ke ventrikel kiri yang memompa darah keseluruh tubuh. Ketika jantung berdetak, atrium yang pertama kali kontraksi kemudian dilanjutkan ke ventrikel. Kedua ventrikel berkontraksi pada waktu yang sama dan mengeluarkan darah ke paru-paru dan seluruh tubuh dalam jumlah yang sama (Martini, 2012)

Pericardial sac atau fibrous pericardium mengelilingi jantung. Pericardial sac terdiri atas fiber kolagen yang tersusun rapat yang menstabilkan posisi jantung dan menghubungkan pembuluh darah dengan mediastinum. Lapisan pada rongga perikardial disebut perikardium. Perikardium dilapisi oleh membran yang membaginya menjadi dua bagian yaitu pericardium visceral (epicardium), menutupi permukaan jantung dan pericardium parietal yang melapisi bagian dalam jantung. Perikardium mengandung 15-50 mL cairan pericardial yang dihasilkan oleh membran perikardial. Cairan ini berfungsi sebagai pelumasan yang mengurangi gesekan antara permukaan dengan detak jantung. Patogen yang menginfeksi perikardium menyebabkan inflamasi perikarditis (Martini, 2012)

I. Dinding Jantung

Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan, yaitu:

- a. Epikardium adalah bagian perikardium visceral yang menutupi permukaan luar jantung. Membran ini terdiri atas mesotelium dan jaringan bawahnya yang menghubungkan dengan miokardium
- b. Miokardium atau otot dinding jantung yang terbentuk dari atrium dan ventrikel. Lapisan ini terdiri atas jaringan otot jantung, pembuluh darah dan saraf
- c. Endokardium menutupi permukaan dalam jantung termasuk katup jantung

J. Fisiologi Jantung

Pada kontraksi tunggal jantung atau satu kali detakan jantung seluruh bagian jantung akan berkontraksi bergantian diawali oleh atrium dan dilanjutkan ventrikel. Terdapat dua sel otot jantung yang terlibat dalam detak jantung normal.

- a. Sel otot khusus yang mengontrol sistem konduksi dan mengkoordinasikan detak jantung
- b. Sel kontraktil yang menghasilkan daya kontraksi yang mendorong aliran darah
- c. Setiap detak jantung diawali dengan potensial aksi yang dihasilkan oleh pacemaker yang disebut SA node yang berperan dalam sistem konduksi. Sistem konduksi ini akan memperbanyak dan mendistribusikan impuls elektrik untuk menstimulasi sel kontraktil kemudian mendorong aliran darah ke arah yang benar dan waktu yang tepat. Prosedur ini disebut elektrokardiografi yang dapat direkam oleh elektrokardiogram (Martini, 2012)

Saat impuls elektrik diterima oleh membra plasma, membran plasma akan menghasilkan potensial aksi yang sebanding dengan potensial aksi di jaringan otot skelet. Di jaringan otot skelet, potensial aksi ini akan memicu kontraksi sel otot jantung. Sistem konduksi mengkoordinasikan atrium kontraksi pertama kemudian mengalirkan darah ke ventrikel melalui katup AV selanjutnya ventrikel

berkontraksi mengalirkan darah ke luar jantung melalui katup semilunar. SA *node* menghasilkan impuls dengan interval teratur dan satu detakan jantung diikuti detakan jantung berikutnya selama manusia hidup. Periode untuk memulai satu detakan jantung ke detakan jantung berikutnya disebut siklus kardiak. Satu detakan jantung berlangsung hanya 370 mdetik (Martini, 2012)

K. Kardiodynamik Faktor Penentu Cardiac Output

Kardiodynamik mengacu pada pergerakan dan kekuatan yang dihasilkan selama kontraksi. Setiap detakan jantung, dua ventrikel mengeluarkan sejumlah darah yang sama

- a. *End-Diastolic Volume (EDV): jumlah darah di setiap ventrikel pada saat akhir ventrikular diastol (ventrikular sistol dimulai)*
- b. *End-systolic Volume (ESV) : jumlah darah yang tersisa di setiap ventrikel saat akhir ventrikular sistol (ventrikular sistol dimulai)*
- c. *Stroke Volume (SV) : jumlah darah yang dipompa keluar oleh masing-masing ventrikel selama satu kali detakan. Dapat digambarkan $SV = EDV - ESV$*
- d. *Ejection Fraction : persentase EDV yang ditunjukkan oleh SV*

Stroke Volume : factor yang paling penting dalam siklus kardiak tunggal. *Cardiac output* adalah jumlah darah yang dipompa oleh ventrikel kiri dalam satu menit. *Cardiac output* menandakan bahwa aliran darah melalui

jaringan perifer dan tanpa aliran darah yang cukup homeostasis tidak akan bisa dijaga.

CO	HR	X SV
Cardiac output	Heart rate	stroke volume
(mL/ min)	(detak/min)	(mL/detak)

L. Faktor yang mempengaruhi Cardiac Output

1. Faktor yang Mempengaruhi *Heart rate*
 - a. Autonomic Innervation
 - b. Pembagian saraf simpatik dan parasimpatik dari sistem saraf otonom disebut dengan cardiac plexus. Neuron saraf postganglion terdapat di servik dan ganglia torak atas. Pada pusat jantung bagian medulla oblongata mengandung pusat control saraf otonom. Pusat cardioacceleratory mengontrol neuron simpatik yang dapat meningkatkan detak jantung. Pusat cardioinhibitory mengontrol parasimpatik yang dapat memperlambat detak jantung
 - c. Hormon : epinephrin, norepinephrin dan hormone tiroid dpt meningkatkan detak jantung yang dipengaruhi oleh hormon tersebut pada SA
 - d. Venous return : mempengaruhi nodal sel secara langsung. Ketika venous return meningkat, maka atrium menerima lebih banyak darah dan dinding jantung menjadi regang. Peregangan sel dari SA node menyebabkan depolarisasi dan peningkatan detak jantung
2. Faktor yang mempengaruhi *Stroke Volume*
 - a. EDV

EDV adalah jumlah darah di ventrikel saat akhir diastole, sesaat sebelum kontraksi dimulai. Terdapat dua faktor yang mempengaruhi volume ini yaitu *filling time* dan *venous return*. *Filling time* adalah lama ventrikular diastol. Semakin cepat detak jantung, waktu untuk *filling time* lebih singkat. *Venous return* bervariasi terhadap respon dari *cardiac output*, volume darah, sirkulasi perifer, aktivitas otot skelet dan faktor lain yang mempengaruhi.

b. SDV

Setelah ventrikel berkontraksi dan mengeluarkan *stroke volume*, jumlah darah yang tersisa di ventrikel saat akhir ventrikel sistole adalah ESV. ESV dipengaruhi oleh *preload*, *contractility ventricle* dan *afterload*. *Preload* adalah derajat keregangan sel otot ventrikular selama ventrikular diastol. Kontraktilitas adalah jumlah gaya yang dihasilkan selama kontraksi. Faktor yang dapat meningkatkan kontraktilitas adalah aksi inotropik positif. Faktor yang dapat menurunkan kontraktilitas adalah aksi inotropik negatif. Agen positif inotropik akan menstimulasi Ca^{2+} masuk ke dalam sel otot jantung, sehingga akan meningkatkan gaya selama kontraksi ventricular. Agen inotropik negatif akan menghalangi pergerakan Ca^{2+} atau menurunkan metabolisme otot jantung. *Afterload* adalah jumlah tegangan ventrikel yang berkontraksi yang harus dihasilkan

untuk membuka katup semilunar dan mengeluarkan darah (Martini, 2012)

BAB III

Hipertensi

Hipertensi adalah penyakit yang umumnya didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah secara persisten. Pada hampir sebagian besar pasien, hipertensi tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer). Faktor genetik berperan penting dalam perkembangan hipertensi primer. Faktor genetik akan mempengaruhi keseimbangan natrium, tetapi mutasi genetik akan mengubah keseimbangan ekskresi urin, pelepasan nitrit oksidase dan ekskresi aldosteron, adrenal steroid, dan angiotensin. Hipertensi ini tidak dapat disembuhkan, tetapi dapat dikontrol (Dipiro, 2008)

Pada sebagian kecil pasien, dapat diketahui penyebab dari hipertensi (hipertensi sekunder). Banyak faktor resiko hipertensi sekunder yaitu kondisi kesehatan pasien atau induksi dari dalam tubuh pasien. Pada sebagian besar kasus, gangguan fungsi ginjal yang diakibatkan oleh gagal ginjal kronik atau penyakit renovaskular merupakan penyebab umum dari hipertensi sekunder. Jika penyebab sudah diketahui maka hipertensi ini dapat disembuhkan (Dipiro, 2008)

Menurut The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Pressure atau dikenal dengan JNC 7, klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa terbagi menjadi kelompok normal, prahipertensi, hipertensi tingkat 1 dan tingkat 2. Klasifikasi tersebut dapat dilihat pada table 3. 1.

Tabel 3.1 Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 7(JNC 7 2003)

KlasifikasiTekanan Darah	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prahipertensi	120-139	80-90
Hipertensi tingkat 1	140-159	90-99
Hipertensi tingkat 2	≥ 160	≥ 100

A. Patofisiologi Hipertensi

Banyak faktor pengontrol tekanan darah yang berpotensi dalam perkembangan hipertensi primer. Faktor ini antara lain mekanisme humoral (sistem rennin-angiotensin-aldosterol) atau mekanisme vasodepressor, mekanisme neural abnormal, gangguan autoregulasi perifer dan gangguan keseimbangan natrium, kalsium dan hormon natriuretik.

1. Mekanisme Humoral

Beberapa kelainan humoral terlibat langsung dalam perkembangan hipertensi essensial. Mekanisme terjadinya hipertensi secara humoral dibagi menjadi 3 bagian meliputi RAAS (Sistem Renin Angiotensin Aldosteron), hormone pelepas natrium (*natriuretic hormone*), serta resistensi insulin dan hiperinsulinemia.

a. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS)

Banyak faktor yang menyebabkan kenaikan tekanan darah secara kumulatif dipengaruhi oleh *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS), yang akhirnya berpengaruh terhadap tekanan darah arteri. Namun obat-obat antihipertensi secara khusus dapat mengontrol komponen RAAS tersebut secara selektif.

RAAS merupakan sistem endogen yang kompleks yang terlibat dalam regulasi komponen di dalam tekanan darah arteri, dimana aktivasi paling utama dipengaruhi oleh organ ginjal yang berfungsi sebagai sistem ekskresi dan regulasi cairan yang ada di dalam tubuh. RAAS berperan dalam pengaturan keseimbangan cairan elektrolit baik secara intraselular maupun ekstraselular, seperti Na, K dan cairan tubuh lainnya. Oleh karena itu, sistem ini secara signifikan mempengaruhi aktivitas pembuluh darah dan sistem saraf simpatik serta dapat mempengaruhi kontributor pengaturan homeostasis di dalam tekanan darah

Renin merupakan suatu enzim yang tersimpan dalam sel juxtaglomerular, yang terletak di bagian arteriol aferen pada ginjal. Pelepasan renin dari ginjal dimodulasi oleh beberapa faktor, diantaranya faktor internal seperti tekanan perfusi renal, katekolamin dan angiotensin II, serta faktor eksternal berupa komponen cairan tubuh seperti kurangnya

filtrasi Na^+ yang mencapai macula densa yang merupakan tubulus yang mempunyai sel-sel termodifikasi, ion Cl^- pada cairan ekstraselular dan cairan intraselular berupa ion K^+ .

Aparatus sel juxtaglomerular di dalam ginjal berperan sebagai baroreseptor. Ketika terjadi penurunan aliran darah dan tekanan arteri pada ginjal maka sel juxtaglomerular akan merasakan rangsangan tersebut dan menstimulasi proses sekresi renin dari ginjal. Selain itu penurunan jumlah ion Na^+ dan Cl^- melalui tubulus distal juga akan menstimulasi proses pelepasan enzim renin di ginjal. didalam cairan intraselular seperti K^+ dan Ca^{2+} ketika mengalami penurunan maka akan mempengaruhi system homeostasis tubuh dan terdeteksi oleh sel juxtaglomerular yang memicu pelepasan renin. Kemudian adanya rangsangan di dalam saraf simpatis oleh katekolamin juga dapat mempercepat pelepasan renin.

Enzim renin akan mengkatalisis angiotensinogen menjadi angiotensin I dalam darah, dimana asam amino dari angiotensinogen akan dipecah sehingga terbentuk angiotensin I di dalam darah. Kemudian ACE akan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II ketika mengikat reseptor yang lebih spesifik dimana terdapat 2 reseptor spesifik di dalam tubuh manusia yaitu AT1 dan AT2. Reseptor AT1 terletak dibagian otak, ginjal, miokardium,

vaskulatur peripheral dan kelenjar adrenal. Reseptor AT1 bekerja dengan mempengaruhi respon-respon yang sangat vital bagi fungsi sistem kardiovaskular dan ginjal. Sedangkan reseptor AT2 terletak di bagian jaringan adrenal medular, rahim dan otak. Rangsangan dari reseptor AT2 tidak akan mempengaruhi regulasi pada tekanan darah. Akan tetapi jika reseptor AT1 yang bekerja maka akan melepaskan 2 asam amino dari angiotensin I ke angiotensin II, dimana angiotensin II ini menjadi pemicu kenaikan tekanan darah di dalam tubuh. Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi dan dapat merangsang pelepasan katekolamin dari medulla adrenal sehingga terjadi aktivasi dari saraf simpatik, kemudian angiotensin II juga merangsang korteks adrenal untuk mensekresi aldosteron akibatnya terjadi penyerapan kembali cairan-cairan yang ada di dalam tubuh seperti Na^+ dan air sehingga manifestasi dari aldosteron ini yaitu terjadi peningkatan volume plasma, resistensi peripheral total (TPR) dan akhirnya menyebabkan kenaikan tekanan darah di dalam tubuh.

Jaringan perifer akan menghasilkan angiotensin peptida secara local yang dapat mempengaruhi aktivitas biologis seperti peningkatan resistensi pembuluh darah. Selain itu angiotensin juga diproduksi oleh jaringan local yang dapat menstimulasi regulator

humoral dan pertumbuhan system endothelium yang diturunkan untuk menstimulasi metabolisme dan pertumbuhan otot polos vaskular. Sintesa dari angiotensin peptida dapat memicu peningkatan resistensi pembuluh darah dalam bentuk rennin plasma yang rendah pada hipertensi essensial. Secara keseluruhan RAAS merupakan faktor penting dalam regulasi tekanan darah arteri, oleh karena itu pengelolaan terhadap organ ginjal sangat penting dalam regulasi cairan dan sistem ekskresi untuk menjaga sistem homeostasis tubuh agar tidak terjadi pelepasan enzim renin dan angiotensin I di dalam tubuh pun tidak akan terkonversi menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang merupakan faktor utama dari penyakit hipertensi dan aktivitas sistem saraf simpatik pun akan diimbangi dengan peranan asetilkolin oleh saraf parasimpatis.

b. Hormon Natriuretik

Ketika terdapat hormon natriuretik di dalam sistem membran maka akan menghambat Na^+ dan K^+ ATPase dan melawan gradien transport Na^+ yang melewati seluruh membran sel. Ketidakmampuan ginjal untuk mengeliminasi Na^+ dapat menyebabkan retensi Na^+ sehingga terjadi peningkatan volume darah. Selain itu hormon natriuretik juga dapat mempengaruhi penghambatan transport aktif

pengeluaran ion Na^+ yang terletak di bagian arteriolar sel otot polos sehingga terjadi depolarisasi dimana peningkatan permeabilitas membrane terhadap Na^+ dan konsentrasi Na^+ di dalam cairan intraselular meningkat yang akhirnya dapat meningkatkan denyut nadi dan peningkatan tekanan darah arteri. Sehingga diperlukan suatu pengaturan aktivitas Natriuretic peptide (NP) di dalam tubuh manusia, dimana aktivasi dari reseptor NPR A dan NPR B akan menyebabkan vasorelaksasi dari otot vaskular sehingga akan terjadi vasodilatasi

2. Resistensi Insulin dan Hiperinsulinemia

Bukti terkait resistensi insulin dan hiperinsulinemia dengan hipertensi terkadang disebut sebagai sindrom metabolik. Peningkatan konsentrasi insulin dapat menyebabkan hipertensi karena meningkatnya retensi natrium ginjal dan meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatik. Selain itu, insulin dapat sebagai hormon pertumbuhan seperti tindakan yang dapat menimbulkan hipertrofi vaskular sel otot halus. Insulin juga dapat mengangkat tekanan darah arteri dengan meningkatkan intraselular kalsium, yang mengarah ke peningkatan resistensi pembuluh darah. Mekanisme resistensi insulin dan hiperinsulinemia terjadi pada hipertensi essensial yang tidak diketahui penyebabnya.

- a. Regulasi neuronal melibatkan aktivitas dari sistem saraf pusat dan saraf otonom yang meliputi saraf simpatis dan saraf parasimpatis, dimana sejumlah reseptor dapat meningkatkan atau menghambat pelepasan neurotransmitter berupa norepinefrin (NE) yang terletak dipermukaan presinaptik dari batasan simpatis. Adanya rangsangan dari reseptor α presinaptik (α_2) memberikan inhibisi negative dalam pelepasan neurotransmitter norepinefrin sedangkan rangasngan dari β presinaptik akan memediasi pelepasan lebih lanjut dari aktivitas neurotransmitter norepinefrin di sistem saraf simpatis.

Pada sistem saraf simpatis terdapat bagian preganglion-ganglion-pasca ganglion dimana pada bagian pasca ganglion terdapat adrenergik yang melepaskan neurotransmitter berupa norepinefrin (NE) dan epinefrin (Epi) yang dapat berinteraksi dengan sel efektor. Pada norepinefrin terdapat reseptor α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , dan β_3 akan tetapi aktivitas β_2 sangat lemah sehingga peranan reseptor β_2 untuk vasorelaksasi dari otot polos tidak terlihat pada norepinefrin walaupun kemungkinan aktivitas ini sama dengan epinefrin akan tetapi pada bagian epinefrin aktivitas β_2 lebih terlihat. Norepinefrin sering disebut sebagai agen vasokonstriktor karena semua reseptornya dapat memacu peningkatan kontraksi. Oleh karena itu

perlu adanya keseimbangan aktivitas antara saraf simpatik dan saraf parasimpatik untuk regulasi komponen tekanan darah arteri.

Reseptor β_1 terletak dibagian jantung dan sel juxtaglomerular ketika ada aktivasi dapat meningkatkan sekresi rennin, reseptor β_2 terletak di otot polos seperti bronkus, pembuluh darah, saluran cerna, otot rangka dan hati adanya aktivasi reseptor ini dapat menyebabkan vasorelaksasi otot polos. Sedangkan reseptor β_3 terletak pada jaringan lemak. Untuk reseptor α_1 terletak di otot polos dan α_2 dibagian ujung saraf adrenergik ketika ada aktivasi kedua reseptor tersebut dapat menyebabkan vasokonstriksi kecuali pada otot polos di bagian usus mengalami vasorelaksasi.

b. Komponen Autoregulasi Perifer

Adanya rangsangan abnormalitas pada organ ekskresi ginjal dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan pemicu hipertensi. Ketika terjadi rangsangan yang berlebihan maka akan menyebabkan kerusakan pada ginjal dalam mengeksresikan garam seperti NaCl, sehingga terjadi pengulangan dari proses autoregulator jaringan, kemudian terjadi peningkatan volume cairan dalam ginjal dan hasilnya tekanan darah arteri akan meningkat.

Pada bagian ginjal terdapat nefron yang berfungsi untuk memfiltrasi cairan yang masuk

melalui glomerulus dan memelihara tekanan darah melalui mekanisme adaptasi volume tekanan sehingga ketika tekanan darah dalam tubuh menurun maka ginjal akan merespon dengan cara menaikkan penyimpanan dari cairan berupa air dan garam. Hal ini dimaksudkan untuk memperbesar volume plasma dan cardiac output (CO) dengan tujuan untuk memelihara konsisi homeostasis darah.

Asupan oksigen akan dipelihara oleh proses autoregulasi lokal sehingga oksigen yang tersimpan pada jaringan cukup terpenuhi ketika ada permintaan di jaringan dalam kondisi normal sampai rendah, akan tetapi arteri lokal relatif mengalami vasokonstriksi, kenaikan permintaan metabolik dapat memicu vasodilatasi arteri dengan mekanisme ketahanan pembuluh darah perifer yang rendah dan terjadi kenaikan aliran darah dan penghantaran oksigen melalui proses autoregulasi. Pada mekanisme adaptasi renal, ketika terjadi kerusakan intrinsik dapat meningkatkan volume plasma dan terjadi kenaikan aliran darah ke jaringan perifer. Proses ini dapat mengakibatkan kenaikan terhadap ketahanan pembuluh darah perifer dan jika berlangsung lama elastisitas dinding pembuluh akan menurun dan mengalami penebalan dinding arteri, sehingga secara patofisiologi penebalan pembuluh darah perifer merupakan

indikasi dari pasien yang mengidap penyakit hipertensi essensial atau primer.

c. Mekanisme Endotel Vaskular

Endotel vaskular dan otot polos memegang peranan penting dalam regulasi aliran darah dan peningkatan tekanan darah. Pengaturan ini dimediasi oleh substansi vasoaktif yang disintesis oleh sel endotel. Endotelium akan mensekresi endotelin yang merupakan substansi vasokonstriksi, selain itu endotelin juga bias dihasilkan oleh miosit kardiak pada manusia. Endotelin terdiri dari tiga tipe, yaitu ET-1, ET-2 dan ET-3, ketiganya berpotensi kuat untuk menyebabkan vasokonstriksi. ET-1 merupakan bentuk yang paling sering terekspresi di antara famili endotelin lainnya. Dua subtype reseptor endotelin yang telah ditemukan pada miokardial manusia, yaitu tipe A dan B.

Reseptor ET(A) menimbulkan vasokonstriksi, proliferasi sel, hipertrofi patologis, fibrosis dan peningkatan kontraktilitas, sedangkan ET(B) berperan dalam menghilangkan efek ET-1, pelepasan Nitric Oxide (NO) dan prostasiklin. Pelepasan ET dari sel endotel dapat ditingkatkan oleh beberapa agen vasoaktif (NE, angiotensin II, thrombin) dan sitokin.

d. Elektrolit dan Bahan Kimia Lain

Penelitian berbasis populasi menunjukkan bahwa diet tinggi natrium berhubungan

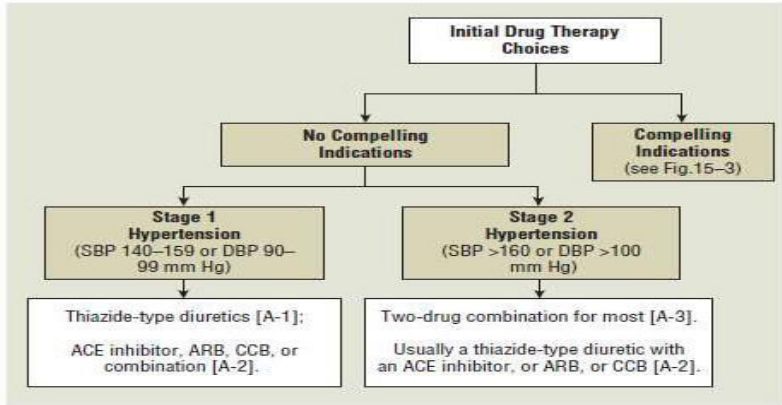
denangan prevalensi stroke dan hipertensi. Sebaliknya, diet rendah natrium berhubungan dengan prevalensi rendah hipertensi. Studi klinis telah menunjukkan secara konsisten bahwa diet pembatasan natrium menurunkan tekanan darah dalam jumlah banyak (tetapi tidak semua) terhadap pasien. Mekanisme yang menyebabkan kelebihan natrium pada hipertensi tidak diketahui. Namun hal ini mungkin berhubungan dengan peningkatan sirkulasi hormon natriuretik yang akan menghambat intraselular transport natrium, menyebabkan peningkatan reaktivitas vaskular dan meningkatnya tekanan darah (Dipiro, 2008)

B. Terapi Hipertensi

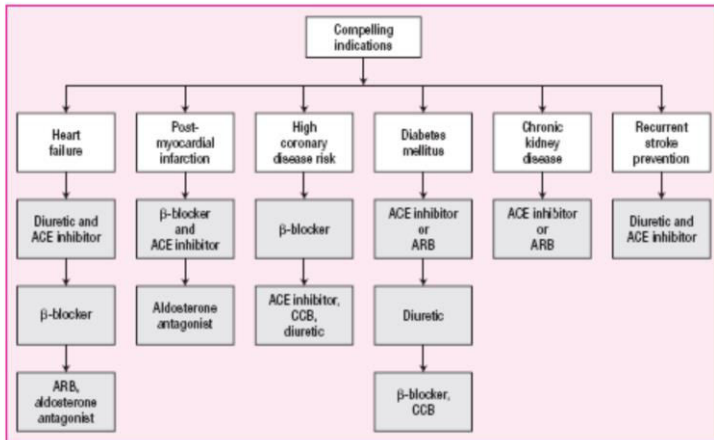
Tujuan utama terapi hipertensi adalah mengurangi morbiditas dan mortalitas. Morbiditas dan mortalitas ini berhubungan dengan kerusakan organ (misalnya kejadian kardiovaskular, gagal jantung dan kerusakan ginjal). Penurunan resiko tetap menjadi tujuan utama pengobatan hipertensi dan pemilihan obat antihipertensi yang spesifik sangat dipengaruhi oleh kemampuannya menurunkan resiko tersebut. Tujuan terapi lainnya adalah mencapai target tekanan darah yang diinginkan. Target tekanan darah untuk mencegah komplikasi kejadian kardiovaskular atau penyakit kardiovaskular akibat hipertensi adalah kurang dari 140/90 mmHg. Pada pasien yang memiliki faktor resiko lain (diabetes, penyakit ginjal kronik, penyakit arteri

koronari atau *noncoronary atherosclerotic vascular*), target tekanan darah lebih rendah yaitu kurang dari 130/80 mmHg. Untuk pasien dengan disfungsi ventrikel kiri/gagal jantung, target tekanan darah adalah kurang dari 120/80 mmHg (Dipiro, 2008)

Terapi non farmakologi merupakan komponen penting dalam pengobatan pasien HT. Perubahan pola hidup tersebut dapat memudahkan pengaturan tekanan darah (Gilman, 2006). Terapi non-farmakologi dapat menurunkan tekanan darah sistolik. Selain itu, terapi non-farmakologi dapat mencegah penyakit bertambah parah pada pasien prehipertensi (Dipiro, 2008). Terapi ini meliputi penurunan bobot badan (pada pasien obesitas), pembatasan asupan natrium, peningkatan latihan aerobik, pola makan *DASH/ Dietary Approaches to Stop Hypertension* (konsumsi banyak buah, sayur dan makanan rendah lemak) dan penurunan konsumsi alkohol (Gilman, 2006; Dipiro, 2008)



Gambar 3.1
Alogaritma pemilihan obat pada awal terapi hipertensi
tanpa indikasi penyerta (Dipiro, 2008)



Gambar 3.2
Alogaritma pemilihan obat pada awal terapi hipertensi
dengan indikasi penyerta (Dipiro, 2008)

BAB IV

Metodelogi penelitian

Metode penelitian meliputi penyiapan bahan baku, pemilihan simplisia dengan skreaning uji diuretik, karakterisasi simplisia dan ekstrak, uji diuretik, uji penurunan tekanan darah dengan induktor NaCl-prednison, uji mekanisme kerja ACEI, uji mekanisme kerja alfa bloker, uji mekanisme kerja NO secara kualitatif dan kuantitatif dan pengolahan data.

Penyiapan bahan uji mencakup pengumpulan bahan uji, determinasi tumbuhan uji, pembuatan simplisia dengan pencucian, pengeringan dan penggilingan, pembuatan ekstrak dilakukan dengan mengekstraksi simplisia menggunakan metode refluks dengan pelarut etanol dilanjutkan fraksinasi dengan metode ekstraksi cair cair selanjutnya dilakukan subfraksinasi dengan metode KCV (Kromatografi Cair Vakum) dan dipekatkan dengan *rotavapor* hingga diperoleh ekstrak, fraksi dan subfraksi kental.

Karakterisasi simplisia dan ekstrak meliputi penetapan rendemen, berat jenis, kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, susut pengeringan, kadar abu total, kadar abu larut air. Penapisan fitokimia simplisia dan ekstrak meliputi flavonoid, kuinon, alkaloid, steroid/

triterpenoid, saponin, tanin selanjutnya dilihat profil KLT pada ekstrak, fraksi dan subfraksi

F. Uji Diuretik

Uji diuretik dilakukan terhadap tiga bagian tanaman matoa, simplisia terpilih dan fraksi dari simplisia terpilih. Pengujian efek diuretik dilakukan dengan menggunakan kandang metabolisme. Hewan uji untuk pengujian diuretik terhadap tiga bagian tanaman matoa (daun, kulit buah dan biji) dibagi menjadi sebelas kelompok yaitu furosemid 1,8 mg/kg bb, kontrol CMC 0,5%, ekstrak matoa (daun, kulit buah dan biji) dengan dosis masing-masing adalah 50 mg/kg bb, 100 mg/kg bb, 150 mg/kg bb. Sebelum pengujian, hewan uji dipuasakan selama 12 jam. Sesaat sebelum pengujian, hewan diberikan aquades hangat 4ml/200g sebagai *loading dose* secara oral. Selain kelompok kontrol hewan uji diberikan furosemid atau ekstrak uji dengan dosisnya masing-masing secara oral. Volume urin diukur setiap 1 jam selama 4 jam. Dilakukan pengukuran kadar natrium dan kalium urin 4 jam. Parameter yang di evaluasi berupa % aktivitas diuretik, kadar natrium (mmol/L) dan kadar kalium (mmol/L).

Hewan uji untuk mengujian diuretik terhadap ekstrak dari simplisia terpilih dan fraksinya dibagi menjadi sebelas kelompok yaitu furosemid 1,8 mg/kg bb, kontrol CMC 0,5%, ekstrak etanol simplisia terpilih dengan dosis 50 mg/kg bb, 100 mg/kg bb, 150 mg/kg bb dan 3 peringkat fraksi dari simplisia terpilih. Sebelum pengujian, hewan uji dipuasakan selama 12 jam. Sesaat

sebelum pengujian, hewan diberikan aquades hangat 4ml/200g sebagai *loading dose* secara oral. Selain kelompok kontrol hewan uji diberikan furosemid atau ekstrak/ fraksi uji dengan dosisnya masing-masing secara oral. Volume urin diukur setiap 1 jam selama 5 jam pertama, setelah itu volumen urin diakumulasi hingga 24 jam. Parameter yang dievaluasi berupa persen ekskresi urin volumetrik yang didapat dari perhitungan berikut:

$$\% \text{ EUV} = \frac{\text{volume ekskresi urin kumulatif per jam}}{\text{volume loading dose}} \times 100\%$$

Selanjutnya dilakukan pengukuran kadar natrium dan kalium dengan menggunakan AAS.

G. Uji Antihipertensi

a. Penyesuaian Hewan Uji

Sebelum percobaan dimulai, hewan uji dihabituisasi terlebih dahulu terhadap alat percobaan. habituasi ini bertujuan agar hewan uji terbiasa dengan alat pengukur tekanan darah metode direct tail-cuff noninvasif, CODA Instrumet®. Hewan uji dimasukkan kedalam restrainer selama lima belas siklus (± 20 menit). Setelah itu, O-cuff dan VPR-cuff dari CODA Instrumen® dipasang pada pangkal ekor hewan uji agar hewan uji terbiasa dengan tekanan yang masuk dalam O-cuff dan VPR-cuff. Habituisasi ini dilakukan selama dua minggu.

b. Induksi Hipertensi dan Pemberian Bahan Uji

Induksi hipertensi menggunakan NaCl 1,5 mg/kg bb dan Prednison 50 mg/kg bb secara oral

selama 28 hari masa induksi dan dilanjutkan selama 28 hari terapi. Pemberian terapi obat pembanding hidrochlorotiazid dan ekstrak/ fraksi bahan uji dilakukan pada hari ke-28 selama 28 hari masa terapi (total 56 hari). Ekstrak etanol simplisia matoa terpilih dan fraksinya disuspensikan dalam CMC 0,5%, kemudian diberikan secara oral kepada tikus sesuai kelompoknya dan bobot badan masing-masing tikus.

c. Uji Penurunan Tekanan Darah

Pengamatan parameter uji yang dilakukan adalah tekanan darah sistolik dan diastolik hewan uji. Pengukuran dilakukan dengan metode direct tail-cuff noninvasif, CODA Instrumen®. Pengukuran dilakukan sebelum induksi (H-0 atau induksi ke-0), selama induksi (terapi ke-7, induksi ke-14, induksi ke-21 dan induksi ke-28) dan selama terapi (terapi ke-7, terapi ke-14, terapi ke-21 dan terapi ke-28). Hasil masing-masing kelompok dibandingkan terhadap masing-masing kelompok untuk kondisi yang berbeda, dan dibandingkan pula terhadap kelompok lainnya.

d. Pengamatan Histomorfologi Miokardium Jantung

Pada hari terakhir penelitian (hari ke 56), hewan uji dikorbankan kemudian jantungnya diisilasi. Bobot jantung hewan uji ditimbang. Jantung dimasukkan dalam larutan dapar formalin 10% untuk kemudian dibuat preparat histologi. Pembuatan histologi jantung diwarnai dengan pewarnaan Masson's trichrome untuk mewarnai kolagen pada jantung, kemudian diamati dibawah mikroskop untuk

ditentukan persebaran kolagennya secara kualitatif. Pembuatan histologi dilakukan di laboratorium Biologi Sel, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.

H. Aktivitas penghambatan ACE

Pengujian aktivitas inhibisi ACE diukur dengan metode Chusman dan Cheung dengan beberapa modifikasi (Cushman and Cheung H.S, 1971). Larutan sample sebanyak 50 μ L larutan dengan 150 μ L substrat (Hip-His-Leu 8 mM dalam bufer natrium borat 100mM yang mengandung NaCl 300mM pada pH 8,3) di pra inkubasi pada 37°C selama 10 menit, kemudian ditambahkan 50 μ L larutan ACE (25 mU/mL), selanjutnya diinkubasi dengan selama 60 menit pada suhu yang sama. Reaksi diakhiri dengan penambahan HCL 1 M (250 μ L). Larutan asam hipurat yang dihasilkan diekstraksi dengan penambahan 1,7 mL etil asetat dan disentrifugasi (3000 rpm) selama 15 menit. Satu mL supernatan dipindahkan ke tabung reaksi yang lain dan diuapkan diatas air mendidih selama 45 menit. Setelah kering, dilarutkan dalam 3 mL air deion (Hweiyen Tsai, dkk, 2012) dan absorbans ditentukan pada panjang gelombang 228 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis (R. Prasana, dkk, 2011). Data absorbansi dari setiap ekstrak/ fraksi kemudian digunakan untuk menghitung aktivitas inhibisi ACE yang dinyatakan sebagai persentase penghambatan ACE, menggunakan rumus:

Aktivitas penghambatan ACE (%) = $[1 - (A - B / C - D)] \times 100$ Dimana A adalah larutan yang mengandung sample, subtrat dan ACE; B adalah larutan yang

mengandung sample dan ACE; C adalah larutan yang mengandung substrat dan ACE; dan D adalah larutan yang mengandung substrat (Jamhari, dkk, 2013)

I. Efek Vasodilatasi terhadap Aorta Kelinci dan Jantung Kodok

1. Persiapan Pengujian pada Aorta Kelinci

Hewan yang digunakan kelinci putih jantan dengan berat 2,5-3,5 kg dan Kodok jantan jenis Bufo dengan berat 200-250 gram. Sediaan uji dan obat pembanding dibuat dengan melarutkannya pada DMSO 1% (v/v) kecuali norepinefrin, kalium klorida, metilen biru dan bisoprolol menggunakan aquadest. Ekstrak dan fraksi simplisia terpilih dari tanaman matoa, terazosin dengan dosis 4,5 µg/mL, nifedipin dengan dosis 9 µg/mL dan bisoprolol 2,5 µg/mL

Pada pengujian aorta kelinci dengan prekонт-raksi norepinefrin dibagi menjadi 23 kelompok. Kelompok tersebut terdiri dari norepinefrin, norepinefrin + dimetilsulfoksida, norepinefrin + terazosin, norepinefrin + nifedipin, norepinefrin + tiga peringkat dosis ekstrak dari simplisia matoa terpilih, norepinefrin + tiga peringkat dosis fraksi dari simplisia matoa terpilih, norepinefrin + subfraksi dari simplisia matoa terpilih dan di konfirmasi dengan penambahan meteilenblue. Pengujian aorta kelinci juga menggunakan prekонт-raksi kalium klorida.

2. Persiapan Isolasi dan Pengujian terhadap Aorta Kelinci

Kelinci dikorbankan dengan menggunakan uretan dosis 1200mg/kg bb, rongga dada dibuka, kemudian aortanya dipotong sepanjang mungkin dan segera ditempatkan pada cawan petri yang telah diisi larutan krebs. Selanjutnya aorta tersebut dibersihkan dari lemak dan jaringan ikat yang menempel, setelah itu, aorte dipotong-potong sepanjang 4 mm. Aorta yang telah dipotong-potong tersebut di pasang pada alat kimograf dengan cara mengaitkan pada alat pengait yang tersedia dengan kondisi aorta terendam larutan krebs. Kemudian dibiarkan semala 20 menit. Aorta kelinci dirangsang kontraksi dengan menggunakan KCL 40 mM dan norepinefrine $2,9 \times 10^{-3}$ mM. Setelah penambahan agonis, secara terpisah ditambahkan terazosine (4,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) dan Nifedipine (9 $\mu\text{g}/\text{mL}$) sebagai pembanding dan senyaea uji (ekstrak, fraksi dan subfraksi dari simplisia terpilih matoa). Persentase relaksasi terlihat dari *range* waktu masa lama kontraksi. Sedangkan untuk metilen biru (penghambat guanilat siklase) (100 μM) juga dilakukan preinkubasi selama 20 menit sebelum ditambahkan agonis, 20 menit kemudian ditambahkan senyaea uji. Persentase relaksasi terlihat dari *range* waktu masa kontraksi sampai mulai relaksasi dibandingkan terhadap kontrol (norepinefrin) dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ relaksasi} = 100 - \left(\frac{\text{waktu mulai dilatasi uji}}{\text{waktu mulai dilatasi NE}} \right) \times 100\%$$

J. Pengujian Vasodilator (NO) dengan Reagen Griess

Diawali dengan pembuatan kurva kalibrasi natrium nitrit-nitrat. Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan galur wistar. Pengelompokan hewan uji terdiri dari kontrol CMC 0,5%, pembanding ISDN dan kelompok uji (ekstrak/ fraksi terpilih simplisia matoa). Pengukuran kadar NO dilakukan dengan mengambil darah dari ekor tikus sebanyak 0,1 mL sebelum pemberian sediaan uji dan pada waktu ke 15, 30, 60 dan 90 menit setelah pemberian sediaan uji secara oral. Darah tersebut kemudian disentrifuga dengan kecepatan 7500 rpm selama 1 jam di suhu 4°C untuk menghilangkan hemoglobin dan protein.

Serum darah yang terpisah diambil sebanyak 80 µL dan dimasukkan ke sumuran mikro kemudian ditambahkan 10 µL nitrat reduktase dan 10 µL enzim ko faktor dan diinkubasi pada suhu 25°C selama 2 jam yang berfungsi untuk mereduksi nitrat menjadi nitrit agar seluruh kadar nitrit dapat terukur oleh pereaksi griess. Selanjutnya ditambahkan 50 µL griess A (sulfanilamid) dan 50 µL griess B (naphthylethylen-ediamine). serum yang telah diberi pereaksi diinkubasi selama 10 menit pada suhu 25 °C dan kemudian dilakukan pengukuran absorbansi dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 540 nm. Absorbansi yang terukur sebanding dengan kompleks kation diazo yang terbentuk dari reaksi nitrit dengan asam sulfanilat yang

kemudian berpasangan dengan naftilendiamin membentuk larutan berwarna merah keunguan. Hasil pengukuran absorbansi kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi yang didapat dari kurva kalibrasi natrium nitrit untuk mendapatkan kadar NO dalam serum.

BAB V

Hasil Penelitian dan Pembahasan

C. Studi Pendahuluan

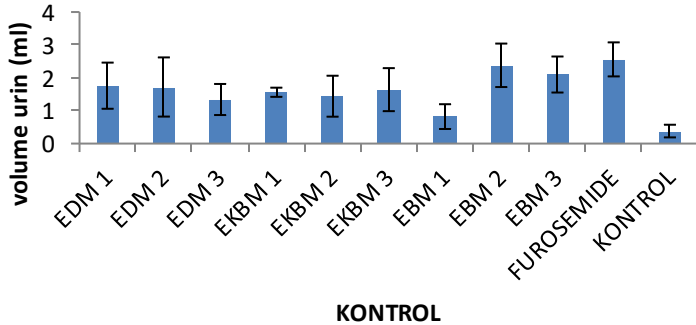
Hasil determinasi di Herbarium Bandungense, Sekolah Ilmu dan teknologi Hayati, Institusi Teknologi Bandung menunjukkan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini merupakan tanaman matoa (*Pometia pinnata* J. R & G Forts). Studi pendahuluan ini dilakukan untuk memilih simplisia tanaman matoa yang memiliki aktivitas sebagai antihipertensi. Bagian tanaman yang digunakan untuk uji pendahuluan adalah daun, kulit buah dan biji matoa. Daun, kulit buah dan biji matoa yang dipilih adalah daun matoa muda, kulit buah yang sudah matang berwarna merah coklat, biji matoa yang bersih dan tidak busuk metode ekstraksi pada uji pendahuluan adalah maserasi dengan menggunakan etanol 96% karena etanol mampu mengekstraksi sebagian besar senyawa polar

Pada uji diuretik, 55 hewan uji dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam untuk meminimalisir variasi biologis dari masing-masing hewan uji. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar dengan bobot badan 130-170 secara acak di bagi menjadi 11 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri

dari 5 ekor tikus. Kelompok pertama adalah ekstrak daun matoa dosis 50 mg/kg bb (EDM 1), kelompok kedua adalah ekstrak daun matoa dosis 100 mg/kg bb (EDM 2), kelompok ketiga adalah ekstrak daun matoa dosis 150 mg/kg bb (EDM 3), kelompok keempat adalah ekstrak kulit buah matoa dosis 50 mg/kg bb (EKBM 1), kelompok kelima adalah ekstrak kulit buah matoa dosis 100 mg/kg bb (EKBM 2), kelompok keenam adalah ekstrak kulit buah matoa dosis 150 mg/kg bb (EKBM 3), kelompok ketujuh adalah ekstrak biji matoa dosis 50 mg/kg bb (EBM 1), kelompok kedelapan adalah ekstrak biji matoa dosis 100 mg/kg bb (EBM 1), kelompok kesembilan adalah ekstrak biji matoa dosis 150 mg/kg bb (EBM 1), kelompok kesepuluh adalah furosemid 1,8 mg/kg bb dan kelompok kesebelas adalah kontrol negatif CMC 0,5%.

Sesaat sebelum pengujian seluruh hewan uji diberi *loading dose* berupa aquades hangat 4 ml/200 g BB secara oral untuk memperoleh urin dalam jangka waktu 4 jam pengamatan. Aquades diberikan dalam keadaan hangat karena suhu mempengaruhi kecepatan eksresi urin. Obat perbandingan yang digunakan yaitu furosemid yang termasuk golongan diuretik jerat henle, bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi ion natrium, kalium dan klorida di tubulus proksimal dan distal. Furosemid memiliki onset kerja 30 menit hingga 60 menit sehingga efek diuretik terlihat dalam rentang waktu pengamatan selama 4 jam (Drug Information Handbook, 2011)

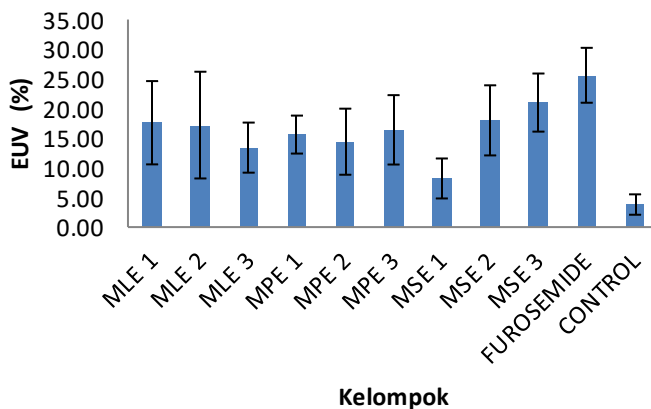
Parameter yang akan dievaluasi yaitu persen eksresi urin volumen urin, persentase aktivitas diuretik, kadar natrium dan kadar kalium.



Gambar 5.1
Rata-rata volume urin tiap kelompok uji pada pengamatan 4 jam

Gambar 5. 1 menunjukkan volumen urin yang di eksresikan hewan uji tiap kelompok perlakuan selama 4 jam. Ekstrak biji matao dosis 100 mg/kg bb, memberikan volume dan urin tertinggi dan tidak berbeda bermakna dengan kontrol pembanding furosemid. Volume urin rata rata 4 jam ekstrak biji matao adalah $0,38 \pm 0,20$ ml sedangkan furosemid $2,56 \pm 0,52$ ml. Kelompok ekstrak mengeksresikan urin lebih besar dari pada control tetapi tidak lebih besar dari furosemid. Berdasarkan analisa statistik volumen urin ekstrak daun matao dosis 1, 2 dan 3, ekstrak kulit buah daun matao dosis 1, 2 dan 3, ekstrak biji dosis 2 dan 3 berbeda signifikan juka dibandingkan terhadap control ($p < 0,05$) dan tidak berbeda bermakna dengan furosemid. Penelitian yang dilakukan oleh Sa'roni

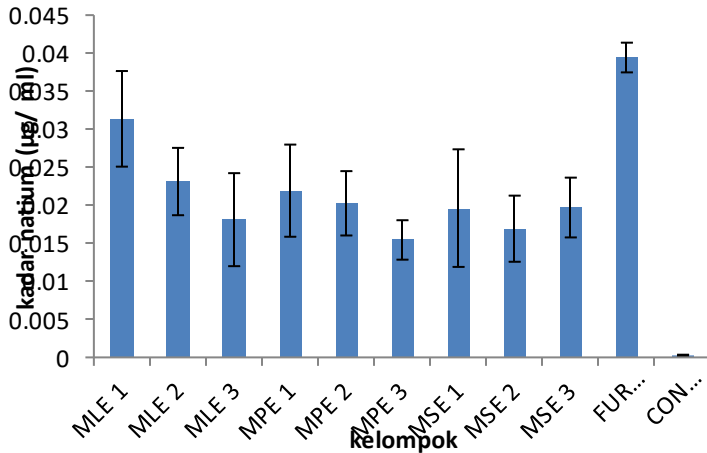
menyatakan bahwa volumen urin tikus dengan ekstrak etanol daun *Desmodium triquetrum* dosis 3,1 mg, 9,3 mg dan 31 mg/100 g BB berbeda bermakna dengan kelompok aquades ($p < 0,05$) dan juga berbeda bermakna dengan hidrochlorotiazid, artinya adalah efek diuretiknya lebih rendah dari obat pembanding. Penelitian lain yang dilakukan oleh Roa menyatakan bahwa ekstrak etanol *Rumex vesicarius* (500 dan 1000 mg/ml) pada hewan uji menghasilkan urin yang lebih tinggi dari pada furosemid.



Gambar 5. 2
Rata-rata aktivitas diuretik tiap kelompok uji

Gambar 5. 2 menunjukkan bahwa ekstrak daun, kulit buah dan biji matoa memiliki aktivitas diuretik yang lebih tinggi dari control tetapi lebih rendah dari furosemid. Berdasarkan analisa statistik persentase EUV dari EDM 1, EDM 2, EKBM 1, EKBM 2, EBM 2 dan EBM 3 berbeda signifikan terhadap kontrol ($p < 0,05$) sedangkan EDM 3, EKBM 1, EKBM 2 DAN EBM 1 tidak berbeda

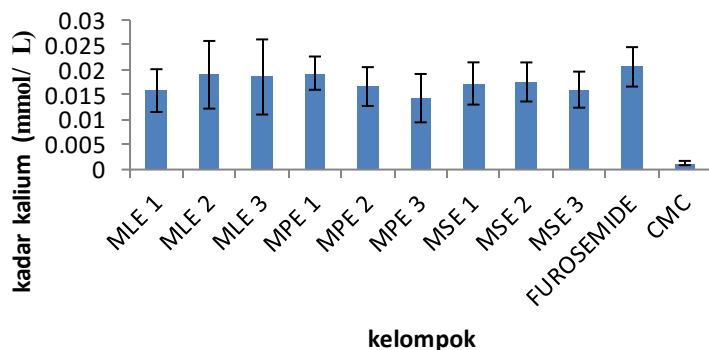
signifikan terhadap control. Jika dibandingkan terhadap pembanding furosemid maka semua kelompok perlakuan kecuali EBM 1 tidak berbeda bermakna. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Roa, dkk menyatakan bahwa aktivitas diuretik ekstrak etanol *Rumex vesicarius* dosis 1000 mg/ml lebih tinggi dari pada furosemid.



Gambar 5.3
Rata-rata kadar natrium ($\mu\text{g/ml}$) urin hewan uji tiap kelompok pada pengamatan 4 jam

Gambar IV. 3 menunjukkan kadar natrium dalam urin hewan uji pada pengamatan 4 jam. Kelompok kontrol memiliki kadar natrium paling rendah sedangkan furosemid memiliki kadar natrium tertinggi. Kadar natrium pada kelompok tujuh ekstrak biji matoa dosis 50 mg/kg bb tidak berbeda bermakna dengan kelompok furosemid ($p < 0,05$). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sa'roni menunjukkan bahwa kadar natrium dari ekstrak daun *Desmodium triquetrum* dosis 9,3 dan 31 mg/ 100 g bb

berbeda bermakna dengan kelompok kontrol aquades ($p < 0,05$) tetapi tidak berbeda bermakna dengan hidroklorotiazid sebagai pembanding.



Gambar 5. 4
Rata-rata kadar kalium ($\mu\text{g/ml}$) urin hewan uji tiap kelompok pada pengamatan 4 jam

Gambar IV. 4 menunjukkan kadar kalium urin hewan uji. Kelompok XI yaitu kontrol negatif CMC 0,5% memberikan kadar kalium terendah sedangkan kelompok X yaitu pembanding furosemid memberikan kadar tertinggi. Berdasarkan analisa statistik kadar kalium ekstrak daun, kulit buah dan biji matoa berbeda bermakna dengan kelompok kontrol CMC 0,5% tetapi tidak berbeda bermakna terhadap kelompok furosemid. Kelompok kedua yaitu ekstrak daun matoa dosis 100 mg/kg bb memberikan kadar kalium tertinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain tetapi tidak lebih tinggi dari furosemid. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sa'aroni menyatakan bahwa kadar kalium ekstrak etanol daun *Desmodium*

triquetrum dengan dosis 31 mg/100 g bb lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol aquades dan tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok pembanding hidroklorotiazid 0,16 mg/100 g bb.

Ekstrak biji mataoa dosis 150 mg/kg bb memberikan aktivitas diuretik tertinggi tetapi kadar natrium dan kalium dalam urin lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok yang lain. Sehingga dapat diambil kesimpulan sementara bahwa ekstrak etanol daun, kulit buah dan biji mataoa memiliki aktivitas diuretik pada tikus putih jantan galur wistar. Ekstrak daun, kulit buah dan biji mataoa mampu meningkatkan kadar natrium dan kalium urin hewan uji. Dosis efektif ekstrak daun mataoa yang memiliki efek diuretik adalah 100 mg/kg bb. Berdasarkan pertimbangan volume urin, persentase EUV, kadar natrium dan kalium serta pertimbangan ketersediaan dan kemudahan maka simplisia yang dipilih untuk penelitian lebih lanjut adalah daun. Data ini sudah di jurnalkan dalam IJPPR

D. Karakterisasi Simplisia, Ekstrak dan Fraksi Daun Mataoa

Daun mataoa diekstraksi dengan metode refluks menghasilkan rendemen ekstrak 12,26% dan berat jenis ekstrak adalah sebesar 1,53 g/ml kemudian di fraksinasi dengan metode ekstraksi cair cair menghasilkan rendemen fraksi n-heksana 0,04%, fraksi etil asetat 8,71% dan fraksi air 21, 88 %. Hasil karakterisasi dan penapisan kimia

simplicia, ekstrak dan fraksi disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 5.1
Karakterisasi ekstrak daun matoa

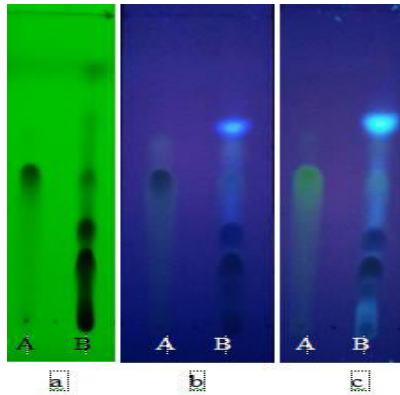
Parameter mutu	Ekstrak
Kadar air	5,9%
Kadar sari larut air	2,5%
Kadar sari larut etanol	2,9%
Susut pengeringan	34,5%
Kadar abu total	4%
Kadar abu larut air	2%

Tabel 5.2
Penapisan fitokimia simplicia, ekstrak dan fraksi ekstrak daun matoa

Golongan	Simplisia	Ekstrak	Fraksi air	Fraksi n-heksana	Fraksi etil asetat
Flavonoid	+	+	+	+	+
Tanin	+	+			
Alkaloid	+	+	-	+	-
Steroid/ triterpenid	+	+	-	-	+
Saponin	+	+	-	-	+
Kuinon	-	-			

Karakterisasi dilakukan dengan tujuan memastikan mutu dan identitas bahan uji. Karakterisasi simplicia dan ekstrak yang dilakukan meliputi penetapan kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, susut pengeringan, kadar abu total, kadar abu larut air. Penapisan fitokimia dilakukan untuk mengetahui

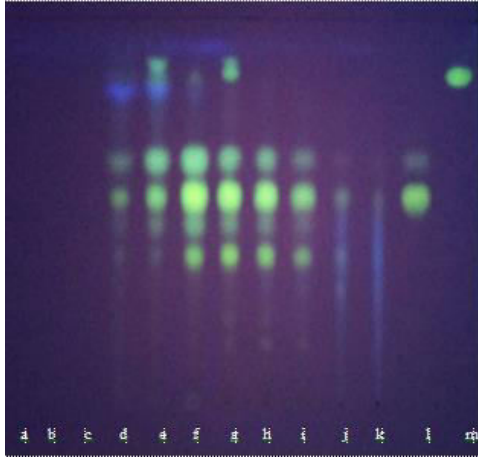
kandungan senyawa yang terdapat didalam bahan uji. Kandungan senyawa yang diuji meliputi flavonoid, tanin, alkaloid, steroid/ triterpenoid, saponin dan kuinon.



Gambar 5.5

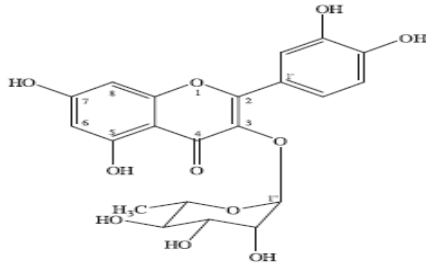
Kromatografi lapis tipis fraksi etil asetat. Fase diam silika gel GF₂₅₄, fase gerak kloroform-metanol (8:2), penampak bercak a) dibawah sinar UV λ 254 nm, b) UV λ 366 nm, c) sitroborat dibawah sinar UV λ 366 nm

Profil KLT pada gambar IV. 1 menunjukkan bahwa A) baku quercetin, B) fraksi etil asetat, ada spot yang memiliki Rf yang sama sehingga dapat dinyatakan bahwa fraksi etil asetat mengandung quercetin



Gambar 5.6
Profil KLT sub fraksi etil asetat. Fase diam silika gel GF254, fase gerak metanol-asam formiat-air (80:8:12) sitroborat UV λ 366 nm

Gambar 5. 6 menunjukkan profil KLT sub fraksi etil asetat dengan fase gerak metanol-asam formiat-air (80:8:12) dan fase diam silika gel GF₂₅₄ dengan penampak bercak sitroborat UV 366. Terdapat 13 bercak dari kiri ke kanan adalah subfraksi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, baku quercitrin dan baku quercetin. Nampak bahwa subfraksi 4, 5, 6, 7, 8, 9 memiliki Rf yang sama dengan quercitrin sehingga bisa dikatakan mengandung quercitrin dan subfraksi 5 dan 7 selain mengandung quercitrin juga mengandung quercetin (memiliki Rf yang sama dengan quercetin). Hal ini sesuai dengan literatur bahwa menurut Suede A ekstrak daun matoa mengandung Quercetin-3-O-rhamnoside (quercitrin).



Gambar 5.7
Struktur Quercetin-3-O-rhamnoside (Suede A)

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kiss A, dkk bahwa quercitrin memiliki aktivitas sebagai antihipertensi (ACE) dengan IC_{50} $250\mu M$ sedangkan quercetin glukoronida $200\mu M$.

Uji toksisitas akut adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian bahan uji dalam dosis tunggal, atau dosis berulang yang diberikan dalam kurun waktu 24 jam (BPOM, 2014)

Tabel 5.3
Data bobot badan mencit selama 14 hari pada uji toksisitas akut ekstrak daun matoa

Perlakuan		Bobot badan (gram)													
		hr 1	hr 2	hr 3	hr 4	hr 5	hr 6	hr 7	hr 8	hr 9	hr 10	hr 11	hr 12	hr 13	hr 14
EDM 1	Rerata	26,67	26,00	25,00	26,00	27,33	28,00	28,67	29,00	29,00	29,33	29,33	29,33	29,33	29,33
	SD	3,06	2,65	2,65	2,00	2,52	2,65	2,08	2,65	3,46	3,21	3,21	3,21	3,21	3,21
EDM 2	Rerata	26,00	25,67	24,67	26,00	26,00	26,67	26,67	27,00	27,00	27,00	27,33	27,33	27,33	27,33
	SD	1,00	1,15	0,58	1,00	1,00	0,58	0,58	1,73	1,00	1,00	1,15	1,15	1,15	1,15
EDM 3	Rerata	24,83	25,00	24,00	24,67	25,33	26,33	26,33	26,33	26,33	26,33	27,00	26,67	26,67	26,67
	SD	0,29	2,00	1,73	2,08	2,52	2,52	2,52	2,52	2,31	2,31	2,65	3,06	3,06	3,06
EDM 4	Rerata	27,67	26,33	26,00	27,33	28,00	28,00	29,00	29,33	29,33	29,33	29,33	29,33	28,67	28,67
	SD	4,51	5,03	4,00	5,03	4,58	5,00	5,00	5,51	5,51	5,51	5,51	5,51	5,51	5,51
EDM 5	Rerata	26,83	26,00	25,33	26,33	27,00	28,00	27,67	27,67	27,67	28,00	27,33	28,00	27,67	27,67
	SD	2,57	2,00	1,15	1,15	2,00	2,65	2,31	2,52	2,31	1,73	2,89	2,65	1,53	1,53
EDM 6	Rerata	28,00	27,67	27,33	27,67	29,00	30,00	30,33	30,33	30,33	30,33	30,33	30,33	29,67	29,67
	SD	1,73	1,15	2,31	1,15	1,73	1,73	1,53	1,53	1,53	0,58	0,58	1,53	2,52	2,52
EDM 7	Rerata	28,67	29,00	28,00	28,67	30,33	31,33	31,33	31,33	31,33	31,00	30,67	31,33	30,67	30,67
	SD	3,79	2,65	2,65	3,79	4,16	4,16	4,16	4,16	4,04	3,46	3,79	4,04	3,79	3,79
EDM	Rerata	27,67	28,00	27,33	28,33	29,33	30,33	30,33	30,67	30,33	30,00	30,33	31,33	30,33	30,33

8	SD	2,08	2,65	3,21	3,21	2,31	2,31	2,31	3,06	2,31	1,73	2,52	1.53	1.53	1.53
CMC	Rerata	28,00	28,00	26,67	28,00	28,67	30,00	30,67	30,67	30,33	30,67	30,00	30.00	30.00	30.00
	SD	1,73	1,73	2,08	2,65	2,89	2,65	3,06	3,06	2,52	2,08	1,73	1.73	1.73	1.73

Berdasarkan tabel 5. 3 tampak bahwa bobot badan hewan uji toksisitas akut selama 14 hari tidak berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol CMC ($p>0,05$). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kimani D, dkk 2014 pada herbal ekstrak mixture yang mengandung *Entada leptostachya* (EL) dan *Prosopis juliflora* (PJ) menyatakan bahwa tidak ada beda makna antar kelompok perlakuan pada beberapa pengamatan bobot badan hewan uji. Penelitian yang dilakukan oleh Ferreira, dkk 2014 menyatakan bahwa pemberian *L.pinaster* terhadap hewan uji tidak memberikan perbedaan yang signifikan terhadap bobot badan hewan uji. Bobot badan merupakan salah satu factor penting sebagai parameter uji toksisitas akut (Jahn Al, dkk 1997). Penurunan bobot badan dan bobot organ merupakan faktor yang perlu diperhatikan terhadap terpaparnya suatu zat toksik (Reza M, dkk, 2002).

Tabel 5.4
Data mortalitas mencit uji toksisitas akut ekstrak
daun matao

Kelompok uji	Total mencit	hidup	mati	% mortality
EDM 1	3	3	0	0±0
EDM 2	3	3	0	0±0
EDM 3	3	3	0	0±0
EDM 4	3	3	0	0±0
EDM 5	3	3	0	0±0
EDM 6	3	3	0	0±0
EDM 7	3	3	0	0±0

EDM 8	3	3	0	0±0
CMC	3	3	0	0±0

Berdasarkan tabel IV. 3 dinyatakan bahwa tidak terdapat kematian pada hewan uji sampai dengan dosis 5000 mg/ kg bb. Sehingga nilai LD₅₀ ekstrak daun mataoa tidak bisa ditentukan secara kuantitatif tetapi berdasarkan klasifikasi BPOM 2014 termasuk dalam kategori praktis tidak toksik oleh karena itu bisa di anggap aman dan mendukung ekstrak daun mataoa untuk dikembangkan sebagai obat herbal. Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan oleh Lalitna, dkk tahun 2012 terhadap ekstrak etil asetat, ekstrak air dan fraksi metanol dari *waterhyacinth* bahwa tidak ada kematian hewan uji sampai dosis 2000 mg/ kg bb. Penelitian yang dilakukan oleh Otimenyin dkk 2013 menyatakan bahwa LD₅₀ pada herbal gonorrhea mixture dinyatakan lebih dari dosis 5000 mg/ kg bb.

Tab5.6
Data perilaku mencit sebelum dan setelah perlakuan

Behavior	MLE 1		MLE 2		MLE 3		MLE 4		MLE 5		MLE 6		MLE 7		MLE 8		CM C		
	B F	A F	B F	A F	B F	A F	B F	A F	B F	A F	B F	A F	B F	A F	B F	A F	B F	A F	
Platform	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Straub	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Piloerecti on	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Ptosis	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Pineal reflect	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Corneal reflect	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Lacrimat ion	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Catalepsy	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Hanging	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Retablis men	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Flexi	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P

Hafner	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Grooming	A	P	A	A	P	A	A	P	P	A	A	P	A	A	A	P	A	A	
Defecation	A	A	P	A	P	A	P	A	A	A	P	A	P	A	A	A	A	P	
Urination	P	A	A	P	A	A	P	A	P	A	A	A	A	P	A	P	A	A	
Saliva	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
Vocalization	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
Convulsions	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
Tremor	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
Writhing	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	

Keterangan : BF= Before, AF= After, N= Normal, A= Absent, P= Present

Berdasarkan peringkat dosis yang dioralkan (150-5000 mg/kg bb) tidak menimbulkan perubahan perilaku pada hewan uji sehingga tidak menimbulkan efek toksik dan juga tidak menimbulkan gangguan pada gastrointestinal. Menurut penelitian yang sudah pernah dilakukan pada waterhyacinth ekstrak terhadap parameter perilaku hewan uji efek writhing muncul 15 menit setelah dioralkan sediaan uji padasemua peringkat dosis, tetapi setelahnya normal bahkan pada dosis tinggi sekalipun (2000mg/kg bb) (Lalitna P. 2012)

Pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas akut ekstrak etanol daun matoa pada mencit betina galur Swiss-Webster dengan dosis 150mg/kg bb, 300mg/ kg bb, 500mg/kg bb, 1g/kg bb, 2g/kg bb, 5g/kg bb. yang diberikan secara oral. Dilakukan pengamatan perilaku hewan secara seksama pada interval waktu tertentu selama 4 jam dan 24 jam setelah pemberian bahan uji, diamati pula perkembangan bobot badan selama 14 hari, juga kenaikan bobot badan mencit dalam 14 hari pengujian.

Pemberian bahan uji pada dosis 150-5.000 mg/kg bb pada mencit tidak mengakibatkan kematian juga tidak menimbulkan gejala klinis yang berbeda dibanding kelompok kontrol. Perkembangan bobot badan mencit selama 14 hari menunjukkan pola perkembangan bobot badan yang mirip dan tidak ada perbedaan yang berarti dibanding kelompok kontrol. Tidak ada hewan yang mati selama pengujian sehingga diketahui bahwa dosis letal 50 (LD50) lebih besar dari 5.000 mg/kg bb, senyawa uji

tersebut dapat dikatakan praktis tidak toksik dan relatif tidak membahayakan (BPOM, 2014)

Pengujian efektivitas antihipertensi dari ekstrak etanol dan fraksi daun matoa dilakukan pada tikus jantan galur Sparque-Dawley. Induksi peningkatan tekanan darah dilakukan dengan pemberian oral prednison 1,5mg/kg bb dan NaCl 50 mg/kg bb selama 28 hari dan dilanjutkan selama 28 hari pada masa terapi. Hewan uji dibagi ke dalam 12 kelompok uji yaitu, ekstrak daun matoa dosis 150 mg/kg bb (EDM 1), ekstrak daun matoa dosis 100 mg/kg bb (EDM 2), ekstrak daun matoa dosis 50 mg/kg bb (EDM 3), fraksi air 10 mg/kg bb (FAM 1), fraksi air 21,88 mg/kg bb (FAM 2), fraksi air 32,82 mg/kg bb (FAM 3), fraksi etil asetat 4,35 mg/kg bb (FEM 1), fraksi etil asetat 8,71 mg/kg bb (FEM 2), fraksi etil asetat 13,06 mg/kg bb (FEM 3). Preparasi sampel dilakukan dengan mensuspensikan bahan uji ke dalam CMC 0,5%. Pemberian terapi sampel uji dilakukan pada hari ke-29 yang dihitung sebagai hari pertama terpapi hingga hari ke-28 terapi.

Pada eksperimen farmakologi untuk menentukan aktivitas farmakologi menggunakan suatu model hewan, terdapat beberapa tahapan yang harus dipenuhi sebelum hewan uji diberi perlakuan dalam penelitian ini, dilakukan habituasi dan aklimatisasi hewan terhadap kondisi laboratorium dan alat pengukur tekanan darah CODA Instrument® selama 2 minggu. Hal ini dilakukan agar hewan terbiasa dengan kondisi laboratorium dan

alat sehingga tidak mempengaruhi data pengukuran saat diuji.

Perlakuan terhadap hewan uji dimulai dengan induksi peningkatan tekanan darah kepada semua kelompok (kecuali kontrol normal) selama 28 hari sebelum masa terapi dan tetap dilanjutkan selama 28 hari pada masa terapi. Evaluasi di dasarkan pada parameter tekanan darah sistolik dan diastolik hewan uji yang diukur setiap minggu selama 28 hari yaitu pada induksi ke-7, induksi ke-14, induksi ke-21 dan induksi ke-28. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 4.2 dan 4.3

Tabel 5.7
Rata-rata tekanan darah sistolik tikus hipertensi NaCl-Prednison dengan berbagai perlakuan

Kelompok perlakuan	Tekanan darah sistolik (mmHg)				
	T0	T1	T2	T3	T4
EDM1	105,7±22,96	131,26±11,90	136,45±11,90 ^c	137,9±11,88 ^c	112,3±8,44 ^c
EDM2	108,75±23,14	128,65±11,02	136,4±11,02 ^c	142,35±7,86 ^c	110,5±16,87 ^c
EDM3	111,2±7,43	132,25±11,99	134,3±11,99 ^c	140,1±19,02 ^c	108,15±14,16 ^c
FAM1	107,3±18,18	127,6±6,94	135,15±6,94 ^c	147±19,74 ^c	106,8±4,08 ^c
FAM2	109,5±8,77	128,85±9,80	140,3±9,80 ^c	143±5,52 ^c	109,05±10,69 ^c
FAM3	108,85±17,56	133,8±11,23 ^c	141,7±11,23 ^c	148,2±19,97 ^c	111,55±14,05 ^c
FEM1	104,1±5,03	126,75±7,42	139,3±7,42 ^c	144,7±15,30 ^c	113,15±9,76 ^c
FEM2	110,35±12,20	129,65±4,41	137,7±4,41 ^c	143,75±12,68 ^c	114,7±10,64 ^c
FEM3	108,9±6,20	131,8±5,20	142,11±9,81 ^c	149,95±20,53 ^c	117,3±9,37 ^c
HCT	107,2±±8,93	136,75±10,94 ^c	144,67±17,68 ^c	145,85±8,97 ^c	113,25±6,94 ^c
HIPERTENSI	108,95±12,71	130,7±4,44	138±2,65 ^c	143,25±5,14 ^c	114,05±14,03 ^c
NORMAL	106,25±6,80	106,85±10,20	104,4±2,55 ^{ab}	105,25±2,75 ^{ab}	78,45±8,00 ^{ab}

Keterangan:

a : berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol sakit (p<0,05)

b : berbeda bermakna dibandingkan kelompok obat pembanding ($p < 0,05$)

c : berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$)

Tabel 5.8
Rata-rata tekanan darah sistolik tikus hipertensi
NaCl-Prednison dengan berbagai perlakuan

Kelompok Perlakuan	Tekanan darah diastolik (mmHg)				
	T0	T1	T2	T3	T4
EDM1	76,2±5,57	83,575±10,98	88,45±16,68	110,65±3,42 ^c	112,3±8,44 ^c
EDM2	75,2±9,88	87,85±8,82	92,15±17,53	110,1±8,09 ^c	110,5±16,87 ^c
EDM3	74,55±6,70	90,15±17,3	103,1±17,19	107±12,04 ^c	108,15±14,16 ^c
FAM1	70,02±6,72	94,2±7,43	97,2±19,16	105,8±11,33 ^c	106,8±4,08 ^c
FAM2	74,6±11,07	84,4±15,28	101,55±16,32	109,6±3,04 ^c	109,05±10,69 ^c
FAM3	75,4±22,73	85,8±14,81	104,15±15,13	108,75±2,02 ^c	111,55±14,05 ^c
FEM1	75,9±13,97	99,45±14,70	101,45±24,21	110,45±15,70 ^c	113,15±9,76 ^c
FEM2	72,4±8,24	87,5±10,21	111,45±11,97	112,4±2,97 ^c	114,7±10,64 ^c
FEM3	75,35±9,71	90,85±6,94	112,28±17,32	116,45±12,22 ^c	117,3±9,37 ^c
HCT	75,6±11,03	92,45±6,36	99,32±21,12	109,7±4,19 ^c	113,25±6,94 ^c
HIPERTENSI	74±2,72	89,35±9,89	106,2±11,45	111,25±11,03 ^c	114,05±14,03 ^c

NORMAL	76,75±10,53	81,55±6,72	79,35±5,30	82±4,83 ^{ab}	78,45±8,00 ^{ab}
---------------	-------------	------------	------------	-----------------------	--------------------------

Keterangan:

a : berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol sakit ($p < 0,05$)

b : berbeda bermakna dibandingkan kelompok obat pembanding ($p < 0,05$)

c : berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$)

Berdasarkan hasil perlakuan induksi peningkatan tekanan darah, dilakukan perbandingan data antara semua kelompok induksi terhadap kelompok kontrol normal. Tahap ini bertujuan untuk menguji kemampuan NaCl-Prednison dalam menginduksi peningkatan tekanan darah hewan uji. Dengan menganalisis tekanan darah sistolik dan diastolik setiap minggu, mulai dari hari ke-0 sampai hari ke-28 masa induksi didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara tekanan darah sistolik semua kelompok yang diinduksi NaCl-Prednison terhadap kelompok normal sejak induksi hari ke-14 sedangkan tekanan darah diastolik terjadi pada hari ke-21. Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa induksi NaCl-Prednison secara peroral selama 28 hari mampu meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus jantan galur Spargue Dawley secara bermakna terhadap kelompok normal ($p < 0,05$)

Perlakuan selanjutnya adalah terapi penurunan tekanan darah hewan uji terhadap semua kelompok hewan uji dan dibandingkan dengan kelompok kontrol selama 28 hari setelah masa induksi. Evaluasi dilakukan berdasarkan parameter tekanan darah sistolik dan diastolik hewan uji yang diukur setiap minggu selama 28 hari, yaitu pada terapi ke-7 (T5), terapi ke-14 (T6), terapi ke-21 (T7) dan terapi ke-28 (T8). Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 4.4 dan 4.5

Tabel 5.8
Rata-rata tekanan darah sistolik tikus hipertensi
NaCl-Prednison dengan berbagai perlakuan

Kelompok Perlakuan	Tekanan darah sistolik (mmHg)				
	T4	T5	T6	T7	T8
EDM1	149,60±15,94 ^c	136,8±9,04	134,15±9,11	112,95±19,19 ^a	109,375±17,67 ^a
EDM2	150,35±18,52 ^c	139,6±11,35 ^c	130,85±12,86	128,2±10,47	113,95±11,36 ^a
EDM3	145,8±8,24 ^c	143,15±13,92 ^c	138,3±24,82	129,86±10,87	103,965±4,44 ^a
FAM1	149,05±11,40 ^c	135,05±8,44 ^b	135,45±10,43	131,55±10,06	126,8±4,89 ^{abc}
FAM2	148,5±14,33 ^c	141±6,93 ^c	140,15±18,81 ^c	129,65±22,07	124,75±3,30 ^{abc}
FAM3	149,47±9,46 ^c	142,5±4,04 ^c	139,05±9,19	131,35±16,22	120,1±5,95 ^a
FEM1	151,4±9,82 ^c	132,85±11,61 ^c	128,55±1,32	124,6±2,67	113,45±8,40 ^a
FEM2	147,73±8,29 ^c	130,2±3,12 ^c	129,45±9,12	120,75±6,72	109,7±19,76 ^a
FEM3	151,1±7,86 ^c	143,4±9,78 ^{bc}	129,7±21,31	119,6±13,08 ^a	102,95±4,47 ^a
HCT	149,15±9,87 ^c	120,1±7,5 ^a	115,8±10,61	109,92±7,90 ^a	101,25±4,06 ^a
HIPERTENSI	148,6±7,51 ^c	148±10,70 ^{bc}	149,17±16,69 ^c	151,1±13,98 ^{bc}	155±2,44 ^{bc}
NORMAL	103,7±5,92 ^{ab}	104,6±6,08	105±4,32 ^a	103,4±4,55 ^a	101,1±3,03 ^a

Keterangan:

a : berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol sakit ($p < 0,05$)

b : berbeda bermakna dibandingkan kelompok obat pembanding ($p < 0,05$)

c : berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$)

Tabel 5.9
Rata-rata tekanan darah diastolik tikus hipertensi
NaCl-Prednison dengan berbagai perlakuan

Kelompok perlakuan	Tekanan darah diastolik (mmHg)				
	T4	T5	T6	T7	T8
EDM1	112,3±8,44 ^c	112,25±23,92 ^c	94,6±10,1	91,55±15,70	85,53±4,92
EDM2	110,5±16,87 ^c	110,1±8,23 ^c	101,1±5,75	95,25±13,63	84,55±2,74 ^a
EDM3	108,15±14,16 ^c	107,55±3,25 ^c	98,35±23,71	93,2±11,88	82,26±3,4 ^a
FAM1	106,8±4,08 ^c	105±3,66 ^c	100,55±20,70	98,8±13,93	97,25±7,66
FAM2	109,05±10,69 ^c	103,6±13,99 ^c	104,35±8,73 ^c	100,05±23,44	94±6,68
FAM3	111,55±14,05 ^c	109,5±7,97 ^c	109,55±7,75 ^c	105,6±18,05	102,2±22,59
FEM1	113,15±9,76 ^c	110,85±8,81 ^c	93,8±20,87	97,1±12,56	92,35±17,67
FEM2	114,7±10,64 ^c	113,5±3,10 ^c	86,5±1,11	86,45±6,86	83,65±26,70 ^a
FEM3	117,3±9,37 ^c	114,55±15,85 ^c	100,4±7,28	91,9±9,25	82,6±4,94 ^a
HCT	113,25±6,94 ^c	99,45±11,36	87,9±627 ^c	84,35±13,30	83,35±15,87 ^a
HIPERTENSI	114,05±14,03 ^c	114,5±5,19 ^c	115,66±6,23 ^c	115,95±4,22 ^{bc}	116,75±0,95 ^{bc}
NORMAL	78,45±8,00 ^{ab}	72,2±8,05 ^a	74,75±13,59 ^a	76,5±11,67 ^a	74,2±5,71 ^a

Keterangan:

- a : berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol sakit ($p < 0,05$)
- b : berbeda bermakna dibandingkan kelompok obat pembanding ($p < 0,05$)
- c : berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$)

Berdasarkan hasil perlakuan terapi penurunan tekanan darah dilakukan perbandingan data antara semua kelompok uji terhadap kelompok kontrol sakit dan kelompok kontrol normal. Tahap ini bertujuan untuk menguji kemampuan sampel uji (ekstrak daun matoa, fraksi air dan fraksi etil asetat) dalam memberikan efek antihipertensi hewan uji. Sebelumnya, dilakukan pembandingan kelompok kontrol sakit dengan kelompok kontrol normal untuk memastikan bahwa induksi yang dilakukan selama masa terapi dapat menjaga tekanan darah hewan uji tetap tinggi (diatas tekanan darah normal). Dengan menganalisis tekanan darah sistolik dan diastolik setiap minggu, mulai hari ke-0 sampai hari ke-28 masa terapi, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna secara statistic antara tekanan darah sistolik dan diastolic dari kelompok kontrol sakit dan kontrol normal selama masa terapi ($p < 0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa induksi NaCl-Prednison yang dilanjutkan selama 28 hari masa terapi mampu menjaga tekanan darak kelompok kontrol sakit tetap tinggi secara

bermakna dibandingkan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$).

Selanjutnya dilakukan perbandingan antar data kelompok obat pembanding (hidroklorotiazid 0,45mg/kg bb) dan kelompok kontrol sakit yang bertujuan untuk memvalidasi metode pengujian penurunan tekanan darah hewan uji. Berdasarkan analisis tekanan darah sistolik setiap minggu, mulai hari ke-0 sampai hari ke-28 masa terapi, didapatkan hasil bahwa: terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara tekanan darah sistolik kelompok obat pembanding dan kelompok kontrol sakit selama masa terapi ($p < 0,05$) kecuali T6, sedangkan tekanan darah diastolik pada T8 (28 hari setelah terapi). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa metode pengujian penurunan tekanan darah hewan uji valid karena terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara tekanan darah sistolik maupun diastolik kelompok obat pembanding dengan kontrol sakit ($p < 0,05$).

Selain itu dilakukan pula perbandingan antara data kelompok obat pembanding (hidroklorotiazid 0,45mg/kg bb) dan kelompok kontrol normal yang bertujuan untuk melihat efektivitas hidroclorotiazid dalam menurunkan tekanan darah hingga mencapai tekanan darah normal. Berdasarkan analisis tekanan darah sistolik dan diastolik setiap minggu mulai hari ke-0 sampai hari ke-28 masa terapi didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara tekanan darah sistolik maupun diastolik ($p < 0,05$), kecuali

diastolik terapi hari ke-14 (T6) yang justru memiliki perbedaan bermakna dengan kontrol normal. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa efektivitas hidroklorotiazid dalam menurunkan tekanan darah mendekati tekanan darah normal terjadi pada terapi hari ke-7, ke- 21 dan ke-28.

Tahap selanjutnya adalah membandingkan antara kelompok bahan uji dan kelompok kontrol sakit. Hal ini bertujuan untuk menguji kemampuan bahan uji (ekstrak daun matoa, fraksi air dan fraksi etil asetat) dalam memberikan efek antihipertensi. Berdasarkan analisis tekanan darah sistolik setiap minggu, mulai hari ke-0 sampai hari ke-28 masa terapi, didapatkan hasil bahwa: terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok EDM 1, EDM 3 dan kelompok kontrol sakit pada terapi hari ke-21 (T7) dan ke-28 (T8), terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok EDM 2, EDM 3, FAM 1, FAM 2, FAM 3, FEM 1, FEM 2 dan kelompok kontrol sakit pada terapi ke-28 (T8). Pada parameter tekanan darah diastolik didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara MLE 2, EDM 3, FEM 2, FEM 3 dan kelompok kontrol sakit pada terapi hari ke-28 (T8). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ekstrak bahan uji memiliki efektivitas menurunkan tekanan darah sistolik maupun diastolic yang bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol sakit EDM 2, EDM 3, FEM 2, FEM 3 pada terapi hari ke-28.

Selain itu dilakukan pula perbandingan antara kelompok bahan uji dan kelompok kontrol normal. Hal ini bertujuan untuk menguji bahan uji (ekstrak daun matoa, fraksi air dan fraksi etil asetat) dalam memberikan efek antihipertensi hingga mendekati tekanan darah normal. Berdasarkan analisis tekanan darah sistolik setiap minggu, mulai dari hari ke-0 sampai hari ke-28 masa terapi, didapatkan hasil bahwa semua kelompok uji tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol normal pada terapi hari ke-14 (T6) dan selanjutnya kecuali MWF 2 pada terapi hari ke-21 (T7). Pada parameter tekanan darah diastolik didapatkan hasil bahwa: semua kelompok uji tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol normal pada terpai hari ke-14 (T6) dan seterusnya kecuali kelompok MWF 2 dan MWF , dimana MWF 2 dan MFW 3 tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol normal mulai terapi hari ke-21 (T7). Dengan demikian dapat diambil kesimpulan bahwa semua kelompok uji tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol normal pada terapi hari ke 21 (T7).

Selanjutnya dilakukan perbandingan antara kelompok bahan uji dan kelompok obat pembanding. Hal ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas antihipertensi bahan uji (ekstrak daun matoa, fraksi air dan fraksi etil asetat) terhadap obat pembanding (hidroklorotiazid 0,45mg/ kg bb). Berdasarkan analisis tekanan darah sistolik setiap minggu mulai hari ke-0 sampai hari ke-28 masa terapi, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna secara statistik.

Tabel 5.10
Rata-rata bobot badan, bobot jantung dan indeks organ
jantung tikus hipertensi prednisone-NaCl dengan
berbagai perlakuan

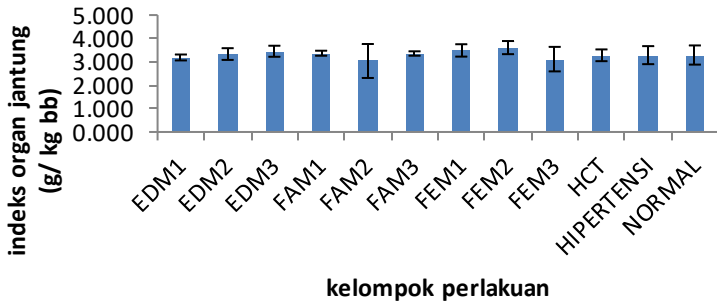
kelompok perlakuan	bobot badan (g)	bobot jantung (g)	indeks organ (g/ kg bb)
EDM1	280,75±25,38	0,89±0,06 ^a	3,19±0,13
EDM2	274,75±50,89	0,92±0,19	3,33±0,25
EDM3	254,75±34,35	0,87±0,07	3,45±0,24
FAM1	234,75±23,77 ^a	0,79±0,07 ^b	3,37±0,11
FAM2	294,50±32,18	0,88±0,13	3,04±,73
FAM3	252,50±20,44	0,85±0,08	3,36±0,09
FEM1	257,25±21,96	0,89±0,06 ^a	3,49±0,26
FEM2	242,50±29,18 ^a	0,87±0,03 ^{a b}	3,61±0,28
FEM3	305,50±50,50	0,95±0,19	3,12±0,52
HCT	264,25±36,31	0,86±0,11	3,28±0,25
HIPERTENSI	270,50±26,08	0,99±0,12 ^a	3,70±0,39
NORMAL	303,25±26,99	0,74±0,07 ^b	2,47±0,41

Keterangan :

a= berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$)

b= berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol sakit ($p < 0,05$)

c= berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok obat pembanding ($p < 0,05$)



Gambar 5.8

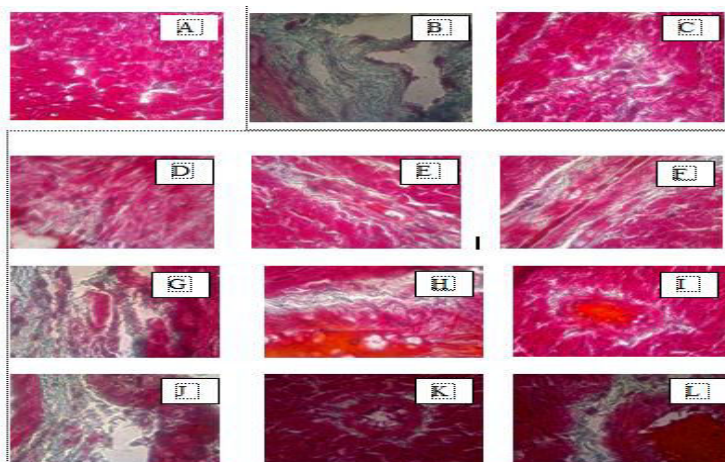
Grafik rata-rata indeks organ jantung tikus hipertensi prednison-NaCl dengan berbagai perlakuan

Berdasarkan Tabel IV.10 terdapat penurunan bobot badan pada hewan uji yang diinduksi prednisone-NaCl (kecuali FEM3) pada semua kelompok perlakuan, dimana FAM1 dan FEM2 terjadi penurunan bobot badan yang berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok normal ($p < 0,05$). Hal ini dapat dikarenakan prednisone-NaCl memiliki efek lipolisis pada jaringan adipose sehingga meningkatkan asam lemak bebas yang bersirkulasi di aliran darah.

Demikian halnya untuk perbandingan bobot organ jantung, menunjukkan ada perbedaan bermakna antara EDM1, FEM1, FEM2 dan kelompok hipertensi dengan kelompok kontrol normal ($p < 0,05$) sedangkan kelompok FAM1, FEM2 dan kelompok kontrol normal dinyatakan berdeda bermakna dengan kelompok hipertensi. Selanjutnya dilakukan perbandingan indeks organ jantung antar kelompok perlakuan dan dapat

dinyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan. Tetapi terjadi penurunan indeks organ jantung pada kelompok hipertensi yang diberikan terapi HCT 0,45 mg/kg bb maupun peringkat dosis ekstrak dan fraksi daun matoa. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terapi selama 28 hari dengan HCT maupun ekstrak dan fraksi daun matoa dengan berbagai peringkat dosis tidak mampu menurunkan indeks organ jantung yang diinduksi hipertensi dengan prednisone-NaCl selama 28 hari dan dilanjutkan pula selama 28 hari terapi

Indeks organ jantung dihitung dari perbandingan antara bobot jantung terhadap bobot badan akhir hewan uji, pada tikus hipertensi prednisone-NaCl adalah sesuai literature dimana Prednison-NaCl menginduksi terjadinya retensi natrium. Selain itu pada tikus yang diinduksi hipertensi mengalami peningkatan kadar kolagen jantung yang dapat mengakibatkan kekakuan jantung dan meningkatkan terjadinya hipertrofi bilik kiri (*left ventricular hypertrophy*)



Gambar 5.9

Penampang histology otot jantung hipertensi prednisone-NaCl dengan berbagai perlakuan dengan perbesaran 1000x, kolagen berwarna hijau transparan dengan pewarnaan Masson's trichome, tanda panah menunjukkan adanya kolagen, kecuali kelompok A, (A) kelompok normal, (B) kelompok hipertensi, (C) kelompok Hidroklorotiazid, (D) kelompok MLE 1, (E) kelompok MLE 2, (F) kelompok MLE 3, (G) kelompok MWF 1, (H) kelompok MWF 2, (I) kelompok MWF 3, (J) kelompok MEF 1, (K) kelompok MEF 2, (L) kelompok MEF 3

Berdasarkan pengamatan hasil histologi tersebut, terdapat peningkatan persebaran kolagen pada otot jantung tikus hipertensi prednisone-NaCl. Selain itu terjadi kerusakan otot jantung pada tikus hipertensi prednisone-NaCl jika dibandingkan dengan kelompok normal yang memiliki serabut otot yang masih baik.

Kerusakan ini dapat menandakan adanya fibrosis miokardium. Data ini sudah di jurnalkan dalam AJPCR

DAFTAR PUSTAKA

- Badan POM RI, Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara *In Vivo*, Pusat Riset dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2014
- Bhaskar J. Bhuyan and Govindasamy Mugesh. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in The Treatment of Hypertension. *Current Science* 2010; 101 (7): 881 – 887
- Cushman D.W. and Cheung H. S. Spectrophotometric Assay And Properties Of The Angiotensin-Converting Enzyme Of Rabbit Lung. *Biochemical Pharmacology* 1971; 20: 1637-1648
- Cronquist, 2001, *An Integrated system of classification of flowering plants*, Columbia University Press, New York, xiii-xviii, 136, 270, 1180
- Daniel Shen. Modification and Analysis of Captopril, an Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor. *The Chemistry of Life : Cluster 8*. 2012
- David W. Chusman & Miguel A. Ondetti. Design of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. *Nature medicine* 1999; 5(10): 1110 – 1112
- Dipiro, J. T., *et. al.*, 2008, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 7th ed., McGraw Hill, New York, 705-759
- Ferreira SA, Guimaraes AG, Ferrari FC, Cameiro CM, Paiva NCN. Assessment of acute toxicity of the ethanolic extract of *Lychnophora pinaster* (Brazilian arnica). *Rev Bras Farmacogn* 2014; 24(2014): 553-560
- FV.Mohammad., *et. al.*, 2010 *A new triterpenoid saponin from the stem bark of Pometia pinnata*, H.E.J Research Research Institute of Chemistry, International Center for Chemical and Biological Sciences, University of Karachi, Karachi-75270, Pakistan.

- Gilman, A. G., et. al.,2006, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed.*, The McGraw-Hill Companies, USA
- Hazeifa M. H.; Eldin, I. M. T.; Ahmed, E. H.: Mohamed, A. E. H.; Sirag, N., 2-13. Effect of methanolic extract of yohombe bark (*Pausinystalia yohimbe*) on isolated rabbit aortic strip and rat uterus. *J. Health*. Vol. 5, No. 6, 1016-1020
- Hweiyen Tsai, Hweiwen Deng, Shangheng Tsai and Yahsien Hsu. Bioactivity Comparison Of Extract From Various Parts Of Common And Tartary Buchwheats; Evaluation Of The Antioxidant And Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Activity. *Chemistry Central Journal* 2012; 6(78): 1-5
- Hee-Guk Byun and Se-Kwon Kim. Structure and Activity of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Peptides from Alaskan Pollack Skin. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 2001; 35 (2): 239-243
- H. S. Kim, J. S. Ham, S. G. Jeong, Y. M. Yoo, H. S. Chae, C. N. Ahn and J. M. Lee. Production of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Hydrolysates from Egg Albumen. *Asian-Australian journal Animal & Science* 2003; 16(9): 1369-1373
- Jahn AI, Gunzel PKH. The value of spermatology in male reproductive toxicology do spermatologic examinations in fertility studies provide new and additional information relevant for safety assessment. *Reprod Toxicol* 1997; (11) : 171-178
- Jamhari, L. M. yusiati, E. Suryanto, M. N. Cahyanto, Y. Erwanto and M. Muguruma. Comparative Study on Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Activity of Hydrolysate of Meat Protein of Indonesian local Livestocks. *Journal Indonesian Tropical Animal Agricultural* 2013; 38(1): 27-33.

- Jeong-Hoon Jang, Jong-Soo Lee. Antihypertensive Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Activity and Antioxidant Activity of Vitis hybrid-Vitiscoignetiae Red Wine Made with *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiology* 2011; 39(2): 137-139
- Jie Sun, et. Al, 2013
- JNC 7, 2003. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program, available at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf>.
- Katzung BG., 2002, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, (penerjemah dan editor) Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Salemba Medika, Surabaya.
- Kimani D, Kareru PG, Kutima HL, Njonge FK, Nyagah GC, Karanja JM, Mutembei K, Githira P, Mercy G. Safety of *Prosopis juliflora* (Sw.) DC. (Fabaceae) and *Entada leptostachya* Harms (Leguminosae) extract mixtures using wistar albino rats. *British J of Pharm Res* 2014; 4(21) : 2231-2919
- Kiss. A., Kowalski. J., Melzig. M. F. (2004): Compounds from *Epilobium angustifolium* inhibit the specific metalloproteinases ACE, NEP and APN, *Planta Med*, 70, 919-923.
- Lalitna P, Sripathi SK, Jayanthi P. Acute toxicity of extracts of *Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms. *Asian J Pharm Clin Res* 2012; 5 (4) : 56-61
- Lydia Ong, Anders Henriksson, Nagendra p. Shaha. Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitory Activity in Cheddar Cheeses Made with The Addition of Probiotic *Lactobacillus casei* sp. *Lelait Journal* 2007; 87: 149-165.

- Martini, F. H., Nath J. L., dan Bartholomew, E. F., 2012, Fundamentals of Anatomy and Physiology, 9th ed., Pearson, San Fransisco
- OECD Guidelines for the Testing of Chemicals (No. 423) "Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method" (Adopted on 17 December 2011)
- Otimenyin SO, Olorunfemi PO, Sabo YS, Edache JN. Acute and sub-acute toxicities of hamegonorrhea, a herbal gonorrhea mixture. Int Res J of Pharm and Pham 2013; 4(1) : 6-17
- Purwidyaningrum I, Sukandar EY, Fidrianny I. Diuretic activity of different organs of matoa (*Pometia pinnata*) extracts and its influence on potassium and sodium level. Int J Pharmacogn Phytochem Res 2016; 8(2): 244-7
- Purwidyaningrum I, Sukandar EY, Fidrianny I. Antihypertensive activity of extract and fraction of matoa (*Pometia pinnata* J. R & G Forts) Leaves. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research 2017, 10 (3) 323-328.
- R. Prasanna, B. Nandhini, B. V. Praveesh, J. Angayarkanni and M. Palaniswamy. Novel Angiotensin Converting Enzyme inhibitor From *Aspergillus* sp. by Solid State Fermentation. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2011; 4(4): 371-377.
- Reza M, Al-Ahabanah OA, El-Hidayah TM, Al-Majed AA. Effect of prolonged vigabatrin treatment on hematological and biochemical parameters in plasma, liver and kidney of swiss albino mice. Sci Pharm 2002; (70) : 135-145
- Roa KNV, Sunitha CH, Banji D, Sandhya, S, Shwetha, D, Krishna, M. Diuretic activity on different extracts and formulation on aerial parts of *Rumex vesicarius* Linn 2011; 3 (6): 400-408.

- Roswieni.P. Anna., et. al. 2012. *Antihypertensive Effect of Brucea javanica (L.) (Merr.) Fruit Extract*. Bogor
- Sa'roni S, Azirah, YN. Diuretic effect of *Desmodium triquetrum* (L) DC (daun duduk) to animals. *Res Dev Health Media* 2006; 16(3):19-23.
- Sangat dkk, 2000
- Suedee.A, et. al. 2013 *Anti-HIV-1 integrase compound from Pometia pinnata leaves*, Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Hat-Yai, Songkla 90112, Thailand
- Sukandar, E. Y., A. Ridwan., Y.P Sukmawan.(2016) Vasodilatation Effect of Ethanolic Extract of *Anredera cordifolia*, *Sonchus arvensis* L., and *Ursolic Acid* on Isolated Rabbit Aortic and Frog Heart, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(2), 145-149.
- Seong Heui Cha, Ki Wan Lee and You Jin jeon. Screening of Extract from Red Algae in Jeju for Potentials marine Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Activity. *Algae* Volume 2006; 21 (3): 343-348
- SS, Sakat., et. al, 2009, *Antihypertensive effect of aqueous extract of Elaeocarpus ganitrus Roxb. seeds in renal artery occluded hypertensive rats*, *International Journal of PharmTech Research*. India
- Tunde Jurca, Laura Vicas. Complexes of The Ace Inhibitor Captopril. *Farmacia* 2010; 58(2): 198 – 202
- WHO, 2012, *World health statistics 2012*, Geneva: WHO Press, 111

Profil Penulis

Ika Purwidyaningrum dilahirkan di Karanganyar pada tanggal 31 Maret 1985 sebagai anak pertama dari dua bersaudara. Penulis dilahirkan dari pasangan suami istri Bapak Bagus Tahadyo Supartono (alm) dan Ibu Nanik Sarwigiyatni. Pendidikan dasar sampai menengah atas diselesaikan di tempat kelahirannya. Pendidikan dasar tahun 1991-1997 di SDN 3 Jaten, SMP tahun 1997-2000 di SMPN 1 Karanganyar dan SMA tahun 2000-2003 di SMAN 1 Karanganyar. Gelar sarjana diperoleh tahun 2007 dari Fakultas MIPA jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia. Saat mengenyam pendidikan sarjana penulis aktif di UKM Marching Band Universitas Islam Indonesia dan menjabat sebagai pengurus selama dua periode (2005-2006 dan 2006-2007) serta pernah mengikuti kejuaraan GPMB (Grand Prix Marching Band) tahun 2005 di Jakarta. Gelar apoteker didapatkan pada tahun 2009 dari Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Gelar Magister didapatkan pada tahun 2011 dari Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Selama meraih gelas magister, penulis juga bekerja di PT. Ferron Pharmaceutical sebagai *product consultant* pada tahun 2009-2011. Tahun 2011-2013 penulis bekerja di Apotek Lestari sebagai Apoteker Pendamping, tahun 2011-sekarang penulis berprofesi sebagai pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Tahun 2015-2019 penulis menjabat sebagai Sekretaris Prodi D3 Farmasi Universitas Setia Budi. Tahun 2019 - sekarang penulis menjabat sebagai kaprodi D3 Anafarma Universitas Setia Budi. Selain itu, di mulai pada tahun yang sama (2019 - sekarang) penulis bekerja di klinik Kusmahati Dua. Penulis meraih gelar Doktor di Sekolah Farmasi ITB pada tahun 2017. Penulis memiliki seorang putra bernama Qolbin Salim Al Afkari (8) dan Falisha haflani Az Zahrawi (3,5) dari buah pernikahannya dengan Soni Setyawan pada 10 November 2012.