

**EFEK ANTIHIPERTENSI DARI EKSTRAK ETANOL
BIJI ALPUKAT (*Persea americana* Mill) TERHADAP
TIKUS PUTIH JANTAN**

SKRIPSI



Oleh :

FRADILLA FADLIN
1504096

**PROGAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2021**

PERNYATAAN ORISINILITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fradilla Fadlin

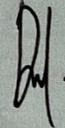
NIM : 1504096

Judul Skripsi : Efek Antihipertensi dari Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill) Terhadap Tikus Putih Jantan

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, terhindar dan unsure plagiarism, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya.
2. Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut Universitas Perintis Indonesia Padang untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan akademis.

Padang, 24 Maret 2021



Fradilla Fadlin

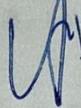
Lembar Pengesahan Skripsi

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fradilla Fadlin
NIM : 1504096
Judul Skripsi : Efek Antihipertensi dari Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill) Terhadap Tikus Putih Jantan

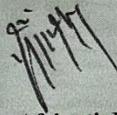
Telah diuji dan disetujui skripsinya sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) melalui ujian sarjana yang diadakan tanggal 9 Maret 2021 berdasarkan ketentuan yang berlaku

Ketua Sidang



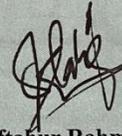
apt. Yahdian Rasyadi, M.Farm

Pembimbing I



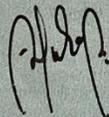
apt. Ria Afrianti, M.Farm

Anggota Penguji I



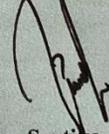
Miftahur Rahmi, M.Pd

Pembimbing II



apt. Nessa, S.Farm, M.Biomed

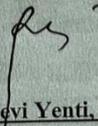
Anggota Penguji II



apt. Diza Sartika, M.Farm

Mengetahui :

Ketua Program Studi S1 Farmasi



apt. Rovi Yenti, M.Si

PESEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Sungguh.. atas kehendak Allah semua ini terwujud, tiada kekuatan kecuali dengan pertolongan Allah” (QS. Al-Kahfi : 39)

*”Niscaya Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat”
(QS. Al-Mujadilah : 11)*

Syukur alhamdulillah penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah mengizinkan, memberikan kesempatan dan kelancaran dalam menyelesaikan pendidikan S1 farmasi ini. Semoga ilmu yang penulis dapatkan atas ridhoMu ya Allah . . .

Ayah (Zulfadli) . . Ibu (Yeni Marlina) . .

Terimakasih telah memberikan penulis semangat dan dukungan dalam melalui hari-hari ini, semua ini berkat do'a dan air mata disetiap sujud kepada Allah SWT. Maaf yah nda, baru hal ini yang bisa ra berikan untuk pembuktian diri ra bisa berhasil. Skripsi ini ra pesembahkan untuk Ayah dan Bunda tercinta.

Untuk Adikku “Muhammad Dzaky Fadly”, “Muhammad Dzarell Fadly”, “Muhammad AUFAR Fadly”, terima kasih atas segala kasih sayang, semangat, hiburan serta dukungan yang kalian berikan kepadaku yang menjadikan ku kuat disetiap langkah ku.

Untuk Sepupuku “Afiyfa Nabila” dan keluargaku “Nenek, Mami, Bunda” terima kasih atas segala kasih sayang, semangat, hiburan serta dukungan yang kalian berikan kepadaku yang menjadikan ku kuat disetiap langkah ku.

Teruntuk semua dosen dan staf Universitas Perintis Indonesia terimakasih untuk ilmu yang sangat berarti semoga berguna dimasa depan. Teristimewa kepada Ibu apt. RIA Afrianti, M.Farm dan Ibu apt. Nessa, M.Biomed, sebagai pembimbing yang telah banyak membimbing penulis dengan penuh kesabaran dari awal sampai saat ini serta Bapak Sandra Tri Juli Fendri, M.Si sebagai pembimbing akademik yang sudah sangat membantu, membimbing serta menasehati penulis selama ini.

Untuk sahabatku “Ira, Laura, Viora, Yessi, Nurul, Vanny, Monic, Widya” terimakasih banyak atas bantuan selama ini mulai dari awal sampai penulis mendapatkan gelar sarjana. Do'a ku untukmu semoga kamu bisa menggapai semua cita-cita mu.

Untuk abang “Jefri Wiranda” terimakasih banyak atas bantuan dan supportnya selama ini mulai dari awal sampai penulis mendapatkan gelar sarjana. Do'a ku untukmu semoga kamu bisa selalu sukses dan sehat selalu.

Terimakasih ya Allah karena engkau telah mempertemukanku kepada mereka yang selalu setia menemaniku disini..

By : Fradilla Fadlin, S.Farm

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah segala puji dan syukur hanya kepada Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya berupa ilmu, kesehatan, dan kemudahan, sehingga penulis telah dapat menyusun dan menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Efek Antihipertensi dari Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea americana* Mill) Terhadap Tikus Putih Jantan”** yang merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan program studi pendidikan strata satu di Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia Padang.

Terimakasih yang tak terhingga, penulis tujukan kepada berbagai pihak yang telah memberikan doa, dukungan, bimbingan, motivasi demi keberhasilan penulis. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan senang hati menyampaikan terimakasih kepada yang terhormat :

1. Ibu apt. Eka Fitrianda, M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Univesitas Perintis Indonesia Padang.
2. Ibu apt. Revi Yenti, M.Si selaku Ketua Prodi S1 Farmasi Universitas Perintis Indonesia Padang.
3. Ibu apt. Ria Afrianti, M.Farm sebagai dosen pembimbing I yang telah berkenan meluangkan waktu, memberikan petunjuk, ilmu, nasehat, arahan serta bimbingan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
4. Ibu apt. Nessa, S.Farm, M.Biomed sebagai dosen pembimbing II yang telah berkenan meluangkan waktu, memberikan petunjuk, ilmu, nasehat, arahan serta bimbingan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

5. Bapak Sandra Tri Juli Fendri, M.Si selaku pembimbing akademik, yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam kegiatan akademis penulis di Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia Padang.
6. Bapak/ Ibu Dosen yang telah mendidik dan mencurahkan ilmu selama ini kepada penulis dan Staf karyawan/karyawati serta analis labor Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia Padang.

Semoga Allah SWT membalas semua amalan dan budi baik yang telah diberikan semua pihak dalam membantu penulis. Penulis menyadari sepenuhnya skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan skripsi ini dimasa yang akan datang. Penulis berharap semoga skripsi ini menjadi sumbangan yang berguna bagi ilmu pengetahuan serta bermanfaat bagi pembaca khususnya di bidang kefarmasian.

Padang, 24 Maret 2021

Penulis

ABSTRAK

Hipertensi merupakan suatu keadaan peningkatan tekanan darah secara terus menerus sehingga melebihi batas normal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui adanya efek ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill) terhadap penurunan tekanan darah tikus putih jantan hipertensi. Penelitian ini menggunakan metoda ekperimental, menggunakan hewan coba tikus putih jantan sebagai hewan coba yang berjumlah 18 ekor, dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok kontrol pembanding, dan kelompok uji dengan variasi dosis 100, 200, 400 mg/kgBB. Penginduksi yang digunakan adalah kombinasi Prednison dan NaCl selama 21 hari. Pengukuran tekanan darah dilakukan dengan menggunakan alat Non Invasive Blood Pressure pada hari ke 21 setelah diinduksi dan hari ke 29 setelah pemberian sediaan uji. Analisis data dilakukan secara ANOVA satu arah yang dilanjutkan dengan uji Duncan, dan didapatkan ada perbedaan signifikan terhadap tekanan darah sistol dan diastol pada kelompok uji ($p < 0,05$). Kesimpulannya pemberian ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill) menunjukkan potensi sebagai antihipertensi dengan dosis efektif 400mg/kgBB.

Kata Kunci : Hipertensi, Tekanan Darah Tinggi, Biji Alpukat

ABSTRACT

Hypertension is a situation increase in blood pressure continuously so that it exceeds normal limits. The purpose of this study was to determine the effect of avocado seed extract (*Persea americana* Mill) against the decrease in blood pressure of hypertensive male rats. This study used an experimental method, using 18 male white rats as experimental animals, divided into 6 groups, namely a negative control group, a positive control group, a comparison control group, and a test group with dose variations of 100, 200, 400 mg / kgBW. The inducer used was a combination of Prednisone and NaCl for 21 days. Blood pressure measurements were carried out using the Non-Invasive Blood Pressure on the 21 days after induction and the 29 days after the administration of the test preparation. Data analysis was performed using one-way ANOVA followed by Duncan's test, and it was found that there were significant differences in systolic and diastolic blood pressure in the test group ($p < 0.05$). The conclusion is giving avocado seed extract (*Persea americana* Mill) shows potential as an antihypertensive with an effective dose of 400mg / kgBW.

Keywords : Hypertension, High Blood Pressure, Avocado Seeds

DAFTAR ISI

JUDUL	i
PERNYATAAN ORSINALITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA	ii
PENGESAHAN	iii
PESEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Biologi Tumbuhan Alpukat	5
2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan Alpukat	5
2.1.2 Nama Daerah	5
2.1.3 Nama Asing Tumbuhan Alpukat	5
2.1.4 Penyebaran Genus Tumbuhan Alpukat	6
2.1.5 Morfologi Tanaman Alpukat	6
2.2 Tinjauan Kimia Biji alpukat	7
2.2.1 Kandungan Kimia Tumbuhan alpukat	7
2.2.2 Identifikasi	7
2.2.3 Tinjauan Farmasetik	7
2.3 Ekstraksi	8
2.3.1 Pengertian	8
2.3.2 Metode Ekstraksi	8
2.4 Tekanan Darah	10
2.5 Tinjauan Umum Hipertensi	11
2.5.1 Defenisi	11
2.5.2 Etiologi Hipertensi	11
2.5.3 Patofosiologi	12
2.5.4 Tanda dan Gejala	13
2.5.5 Faktor Resiko	14

2.5.6 Terapi Hipertensi.....	16
2.6 Peranan Prednison dan Garam dalam Hipertensi.....	26
2.6.1 Prednison.....	26
2.6.2 Garam (NaCl).....	27
2.7 Pengukuran Tekanan Darah Pada Hewan Percobaan.....	27
2.7.1 Tekanan darah Tikus Putih Jantan	27
2.7.2 Metode Pengukuran Tekanan Darah Hewan Percobaan	28
2.7.3 Alat Pengukuran Tekanan darah Adinstrument NIBP	28
BAB III METODA PENELITIAN	31
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	31
3.2 Alat dan Bahan	31
3.2.1 Alat.....	31
3.2.2 Bahan	31
3.3 Hewan Percobaan.....	31
3.4 Prosedur Penelitian.....	32
3.4.1 Pengambilan Sampel.....	32
3.4.2 Identifikasi Sampel	32
3.4.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Alpukat	32
3.5 Evaluasi Ekstrak Etanol Biji Alpukat.....	32
3.6 Uji Kandungan Kimia Ekstrak Biji Alpukat	34
3.7 Hewan Percobaan.....	35
3.8 Perencanaan Dosis	36
3.9 Pembuatan Sediaan Uji	36
3.10 Penyiapan dan Pembuatan Suspensi Penginduksi Hewan Percobaan	37
3.11 Pembuatan Bahan Perbandingan Captropil.....	39
3.12 Perlakuan Hewan Uji.....	41
3.13 Pengukuran Tekanan Darah Hewan Uji	42
3.14 Analisa Data.....	43
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	44
4.1 Hasil Penelitian.....	44
4.2 Pembahasan	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Gambar Tumbuhan Biji Alpukat (<i>Persea americana</i> Mill).....	58
2. Identifikasi Sampel.....	59
3. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik	60
4. Skema Kerja	61
5. Gambar Alat Non Invasive Blood Pressure (NIBP)	63
6. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Etanol Biji Alpukat	64
7. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik	67
8. Perhitungan Statistik Analisis Varian Satu Arah	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Buah Alpukat	6
2. Tumbuhan Alpukat.....	58
3. Buah Alpukat	58
4. Alat NIBP merk CODA	63
5. Diagram Nilai Rata-Rata Tekanan Darah Sistolik	68
6. Diagram Nilai Rata-Rata Tekanan Darah Diastolik.....	68
7. Diagram Persentase Penurunan Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Hipertensi Pada Manusia	10
2. Hasil Penentuan Organoleptis Ekstrak Etanol Biji Alpukat	64
3. Rendemen Ekstrak Etanol Biji Alpukat	64
4. Hasil Pemeriksaan Susut Pengeringan Ekstrak Etanol Biji Alpukat	65
5. Hasil Pemeriksaan Kadar Abu Ekstrak Etanol Biji Alpukat.....	65
6. Hasil Identifikasi Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Alpukat	66
7. Persentase Penurunan Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik.....	69
8. Hasil Analisa Statistik ANOVA Satu Arah Tekanan Darah Sistolik.....	71
9. Hasil Analisa Statistik ANOVA Satu Arah Tekanan Darah Diastolik	73

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan penyebab kematian nomor tiga, setelah stroke dan tuberkulosis. Jumlahnya mencapai 6,8% dari proporsi penyebab kematian pada semua umur di Indonesia. Prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 30% dengan insiden komplikasi penyakit kardiovaskuler lebih banyak pada perempuan sebesar 52% dibandingkan pada laki-laki sebesar 48% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2010).

Tekanan darah tinggi, atau yang sering disebut dengan hipertensi, merupakan suatu keadaan peningkatan tekanan darah secara terus menerus sehingga melebihi batas normal (Perez-Vizcaino *et al.*, 2009). Seseorang dinyatakan hipertensi bila tekanan darah sistolik mencapai di atas 140 mmHg dan tekanan diastolik di atas 90 mmHg (Martha, 2012).

Sampai saat ini hipertensi masih menjadi masalah utama di dunia, baik di negara maju maupun negara berkembang, termasuk Indonesia. Di Indonesia kejadian hipertensi terus mengalami peningkatan. Faktor-faktor yang bertanggung jawab atas tingginya kejadian hipertensi adalah obesitas, stress, factor genetik, usia tua, asupan garam yang tinggi dan gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok, minum-minuman beralkohol dan kurangnya olahraga. Upaya mengurangi prevalensi hipertensi dilakukan secara non medik dengan mengatasi obesitas, mengurangi asupan garam, menghindari stress dan memperbaiki gaya hidup yang tidak sehat dan

secara medik menggunakan obat-obatan seperti diuretika, Ca-channel blocker, β -blocker, ACE inhibitor, vasodilator, dan sebagainya.

Alpukat (*Persea americana* Mill) adalah salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk menurunkan tekanan darah (Talha *et al.*, 2011). Dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Rahel (2010) pemberian ekstrak etanol daun alpukat pada tikus putih jantan dengan dosis 40 mg/kgBB telah terbukti efektif dalam menurunkan tekanan darah. Kadar senyawa fenolik pada tumbuhan ini berjumlah 64% pada biji, 23% pada kulit dan 13% pada daging buah (Bahru,2019).

Biji alpukat digunakan sebagai obat di Nigeria dalam mengobati orang yang bertekanan darah tinggi (Ozula RI,2009). Senyawa kimia yang terdapat dalam biji alpukat antara lain: saponin, tannin, flavonoid, glikosida cyanogenic, alkaloid, phenol dan steroid (Arukwe *et al.*, 2012). Senyawa aktif yang diduga memiliki efek antihipertensi adalah flavonoid.

Flavonoid berperan sebagai antioksidan alami yang melindungi sistem biologis dan menghambat oksidasi sel dengan cara mereduksi, menangkap oksigen aktif dan radikal bebas terutama superoksida. Jenis radikal bebas yang banyak terdapat dalam sistem biologis tubuh adalah radikal bebas yang berasal dari oksigen yang dikenal sebagai *reaktif Oxygen species* (ROS). Flavoniod sebagi antioksidan bermanfaat dalam mencegah kerusakan sel akibat stress oksidatif. Studi terbaru menunjukkan bahwa kejadian depresi, hipertensi, dan penyakit jantung adalah penyakit yang

diperkirakan ada hubungannya dengan respon stres yang memegang peran penting dalam masalah kesehatan (Atkinson *et all.*, 1993).

Flavonoid akan mempengaruhi kerja dari *angiostensin converting enzym* (ACE). Penghambatan ACE akan menginhibisi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, yang menyebabkan vasodilatasi sehingga tahanan perifer turun dan dapat menurunkan tekanan darah (Balasuria N and Rupasinghe,2011). Hasil penelitian Loizzo dkk., (2007) membuktikan bahwa flavonoid mempunyai mekanisme aksi sebagai antihipertensi dengan menghambat kerja dari Angiotensin Converting Enzyme (ACE).

Dari uraian diatas melihat aktivitas antihipertensi pada daun alpukat sudah terbukti dan melihat potensi yang dimiliki biji alpukat (*Persea americana* Mill) sebagai antihipertensi maka dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol dari biji alpukat (*Persea americana* Mill) dan dapat menentukan dosis yang tepat terhadap penurunan darah pada tikus yang diinduksi dengan NaCl 2,5% dan Prednison 1,5mg/kgBB untuk memberikan efek antihipertensi (Nisa,2017), yang diujikan pada tikus putih jantan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) dapat menurunkan tekanan darah tikus putih jantan yang diinduksi dengan NaCl 2,5% dan Prednison 1,5mg/kgBB.

2. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) yang dapat menurunkan tekanan darah tikus putih jantan yang diinduksi dengan NaCl 2,5% dan Prednison 1,5mg/kgBB.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) terhadap tekanan darah tikus putih jantan yang diinduksi dengan NaCl 2,5% dan Prednison 1,5mg/kgBB.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) yang dapat menurunkan tekanan darah tikus putih jantan yang diinduksi dengan NaCl 2,5% dan Prednison 1,5mg/kgBB.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat menambah pengetahuan bagi ilmu kefarmasian dan kesehatan mengenai manfaat biji alpukat (*Persea americana* Mill) sebagai obat herbal antihipertensi.
2. Dapat menambah pengalaman dan ilmu pengetahuan bagi peneliti sendiri mengenai manfaat biji alpukat (*Persea americana* Mill).

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Biologi Tumbuhan Alpukat (*Persea americana* Mill.)

2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan Apukat

Tanaman alpukat (*Persea americana* Mill) dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Palantamor, 2012) :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Magnoliidae
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: <i>Persea</i>
Spesies	: <i>Persea americana</i> Mill.

2.1.2 Nama Daerah

Di Indonesia, alpukat banyak dikenal dengan nama diantaranya, apokat, alpokat (Sumatera), apuket, alpuket, jambu walanda (Sunda), apokat (Jawa) (Hernani,2006).

2.1.3 Nama Asing Tumbuhan Alpukat

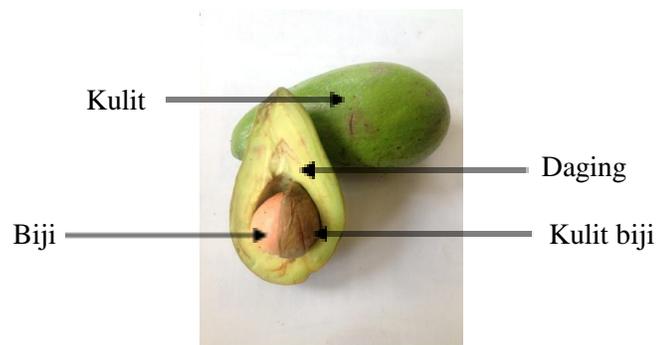
Nama asing dari alpukat adalah *Aligator pear*, *Avocado* (Inggris) (Hernani,2006).

2.1.4 Penyebaran Genus Tumbuhan Alpukat

Alpukat merupakan tanaman yang berasal dari Amerika Tengah yang tumbuh liar di hutan-hutan, daerah tropik dan subtropik. Dapat tumbuh dipekarangan yang lapisan tanahnya gembur dan subur serta tidak tergenang air. Namun, tanaman ini akan tumbuh subur pada ketinggian 200-1000 mdpl (Dini,2011).

2.1.5 Morfologi Tanaman Alpukat

Pohon kecil dengan tinggi 3-10 m. Alpukat berakar tunggang, batangnya berkayu, bulat, warnanya coklat, banyak bercabang. Ranting berambut halus. Daun alpukat tunggal, bertangkai yang panjangnya 1,5-5cm, bentuknya jorong sampai bundar telur memanjang. Bunganya majemuk, berkelamin dua tersusun dalam malai yang keluar dekat ujung ranting. Buahnya berbentuk bola atau bulat seperti bola atau telur, panjang 5-20 cm warnanya hijau atau hijau kekuningan, berbintik ungu. Bijinya satu dalam setiap buah, berbentuk bola dengan diameter 2-5cm. (Dini,2011)



Gambar 1. Buah Alpukat (Sumber : Plantamor,2012)

2.2 Tinjauan Kimia Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.)

2.2.1 Kandungan Kimia Tumbuhan Alpukat

Biji alpukat mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder seperti saponin, tannin, flavonoid, alkaloid, dan fenol (Arukwe et al. 2012), yang terkait dengan peningkatan kadar senyawa fenolik (64% dalam biji, 23% dalam kulit, dan 13% dalam buah), selain itu biji dan kulit buah alpukat juga berkontribusi 57% dan 38% dari antioksidan (Bahru,2019)

2.2.2 Identifikasi

Dilakukan dengan metode “*Sianidin Test*”, dimana prinsip reaksi ini adalah reduksi yaitu dengan penambahan logam Magnesium (Mg) dalam suasana asam, jika positif flavonoid akan memberikan warna merah sampai ungu. Warna yang terbentuk dapat bervariasi tergantung pada jenis gugus yang ada (Harborne, 1987).

2.2.3 Tinjauan Farmasetik Biji Alpukat

Penelitian ini telah dilakukan oleh Aditya (2016) terbukti bahwa biji alpukat dapat diformula dalam bentuk mikrogranul dengan sistem penghantaran mukoadhesif. Formula dibuat berdasarkan perbedaan konsentrasi carbopol sebagai polimer mukoadhesif. Konsentrasi carbopol yang digunakan Kontrol (0%), Formula I (5%), Formula II (17,5%) dan Formula III (30%). Hasil pemindaian mikrogranul telah sesuai dengan ketentuan ukuran mikrogranul dan morfologi granul.(Aditya J,2016)

2.3 Ekstraksi

2.3.1 Pengertian

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

Hal yang penting dalam proses ekstraksi adalah cara mengekstraksi. Jenis ekstraksi dan cairan mana yang sebaiknya digunakan sangat tergantung dari kelarutan bahan kandungan dan stabilitasnya. Metode dasar dari ekstraksi dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dari bahan mentah simplisia dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna atau mendekati sempurna dari simplisia (Voight, 1994).

2.3.2 Metode ekstraksi

Berdasarkan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000, ada beberapa metode ekstraksi yang sering digunakan, antara lain:

a. Ekstraksi Cara Dingin

1. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinu

(terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya.

2. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruangan. Proses terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, terhadap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak) terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan.

b. Ekstraksi Cara Panas

1. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna.

2. Sokhlet

Sokhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinue dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

3. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinue) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan (kamar), yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50 °C.

4. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 90°C) selama waktu tertentu (15-20 menit).

5. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama ($\geq 30^{\circ}\text{C}$) dan temperatur sampai titik didih air.

2.4 Tekanan Darah

Tekanan darah adalah tekanan yang digunakan oleh darah terhadap setiap satuan darah dinding pembuluh darah. Tekanan darah dinyatakan dengan satuan mmHg, misalnya 120/80 mm/Hg, artinya tekanan darah sistolik 120 dan tekanan darah diastoliknya 80mm/Hg. Tekanan darah dapat diukur dari 2 bagian yaitu sistolik dan diastolik. Tekanan darah sistolik adalah tekanan darah yang terjadi pada saat jantung berkontraksi, tekanan ini selalu lebih besar dari tekanan diastolik. Diastolik adalah tekanan darah yang terjadi pada saat jantung berelaksasi (mengembang) (Riyanti,2012). Klasifikasi tekanan darah orang dewasa (umur ≥ 18 tahun) adalah sebagai berikut (Dipiro, 2005) :

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

Tabel I. Klasifikasi Hipertensi Pada Manusia Dewasa

2.5 Tinjauan Umum Hipertensi

2.5.1 Definisi

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah diastolic tetap yang lebih besar dari 90mmHg disertai dengan kenaikan tekanan darah sistolik (140mmHg). Hipertensi disebabkan oleh peningkatan tonus otot polos vascular perifer, yang menyebabkan peningkatan resistensi arteriola dan menurunnya kapasitas system pembuluh vena (Mycek,2001).

2.5.2 Etiologi hipertensi

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dapat dibagi menjadi dua, yaitu :

a. Hipertensi primer (esensial)

Hipertensi primer/esensial disebut juga hipertensi idiopatik, yaitu hipertensi yang tidak jelas penyebabnya. Hipertensi ini merupakan 90% dari kasus hipertensi. Faktor yang mempengaruhinya antara lain usia, jenis kelamin, merokok, alkohol, kolesterol, tingginya asupan garam, kurang olahraga, stress, berat badan dan aktifitas renin plasma dan lain-lain (Riyanti,2012).

b. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder, prevalensi hipertensi ini hanya 6-8% dari seluruh penderita hipertensi. Disebabkan oleh penyakit, obat, dll. Yang disebabkan oleh penyakit ginjal disebut hipertensi renal, sedangkan yang disebabkan oleh penyakit endokrin disebut hipertensi endokrin. Sedangkan obat-obat yang dapat menyebabkan hipertensi misalnya hormon kontrasepsi, hormon kortikosteroid, anti depresan,dll (Riyanti,2012).

2.5.3 Patofisiologi

Mekanisme yang mengontrol konstriksi dan relaksasi pembuluh darah terletak di pusat vasomotor, pada medula otak. Dari pusat vasomotor ini bermula pada saraf simpatis yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari kolumna medula spinalis ganglia simpatis di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini neuron praganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepinefrin mengakibatkan konstriksi pembuluh darah (Elizabeth, 2009).

Pada saat bersamaan dimana sistem saraf simpatis merangsang pembuluh darah sebagai respon rangsang emosi, kelenjar adrenal juga terangsang mengakibatkan tambahan aktivitas vasokonstriksi. Medula adrenal mengekskresi kortisol dan steroid lainnya yang dapat memperkuat respon vasokonstriktor pembuluh darah. Vasokonstriksi yang mengakibatkan penurunan aliran darah ke ginjal, menyebabkan pelepasan renin. Renin merangsang pembentukan angiotensin I yang kemudian diubah menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat yang pada gilirannya merangsang sekresi aldosteron oleh korteks adrenal. Hormon ini menyebabkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal menyebabkan peningkatan volume intravaskuler. Semua faktor tersebut cenderung mencetus keadaan hipertensi (Elizabeth, 2009).

Salah satu etiologi hipertensi adalah ketidakseimbangan antara *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan nitrogen monoksida (NO) pada pembuluh darah.

Produksi ROS yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya disfungsi endotel (Sainani *et al.* 2004) dan hal ini ditemukan pada beberapa kondisi patologis seperti aterosklerosis, diabetes, kerusakan ginjal, dan hipertensi (Prabha *et al.*, 1990). Peningkatan kadar ROS berkontribusi dalam terjadinya hipertensi. Hal ini diperkuat dengan tingginya kadar ROS pada beberapa model hipertensi pada hewan percobaan, yakni pada model hipertensi Angiotensin II, L-NAME (Attia *et al.* 2001).

2.5.4 Tanda dan Gejala

Pada pemeriksaan fisik, tidak dijumpai kelainan apapun selain tekanan darah yang tinggi, tetapi dapat pula ditemukan perubahan pada retina, seperti pendarahan, eksudat (kumpulan cairan), penyempitan pembuluh darah, dan pada kasus berat, edema pupil (edema pada diskus optikus) (Katzung, 2010).

Individu yang menderita hipertensi kadang tidak menampakkan gejala sampai bertahun-tahun. Bila ada gejala menunjukkan adanya kerusakan vaskuler, dengan manifestasi yang khas sesuai sistem organ yang divaskularisasi oleh pembuluh darah bersangkutan. Perubahan patologis pada ginjal dapat bermanifestasi sebagai nokturia (peningkatan urinasi pada malam hari) dan azetoma (peningkatan nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin) (Katzung, 2010).

Berikut ini adalah beberapa gejala umum yang biasanya dirasakan oleh penderita hipertensi :

- a. Tenguk terasa pegal dan tidak nyaman
- b. Detak jantung terasa cepat dan berdebar-debar
- c. Telinga berdengung

- d. Kerusakan jantung dan ginjal
- e. Vertigo
- f. Penglihatan kabur
- g. Nyeri di kepala
- h. Tubuh mudah lelah dan lesu
- i. Sulit tidur
- j. Rasa sakit di pinggang
- k. Mudah marah.

2.5.5 Factor resiko (Sumanto, 2009).

1. Kegemukan (obesitas)

Merupakan ciri khas penderita hipertensi. Walaupun belum diketahui secara pasti hubungan hipertensi dengan kegemukan, namun terbukti bahwa daya pompa jantung dan sirkulasi volume darah penderita obesitas dengan hipertensi lebih tinggi dari pada dengan berat badan normal. Memang tidak semua penderita hipertensi berbadan gemuk, orang kurus pun tidak menutup kemungkinan terserang hipertensi. Kenyataannya obesitas peluang terkena hipertensi lebih besar.

2. Stres

Diduga melalui aktivitas saraf simpatis (saraf yang bekerja pada saat beraktivitas). Peningkatan aktivitas saraf simpatis mengakibatkan meningkatnya tekanan darah secara tidak menentu.

3. Faktor Keturunan (genetik)

Seseorang yang memiliki riwayat keturunan penderita hipertensi memiliki peluang lebih besar terkena hipertensi daripada orang yang tidak memiliki riwayat

keturunan. Gen yang dibawa dari riwayat keturunan sedarah sangat besar pengaruhnya terhadap penyakit ini, meskipun penyakit hipertensi tidak identik penyakit keturunan.

4. Jenis kelamin

Berdasarkan dari record hasil penelitian ternyata pria berpeluang menderita hipertensi lebih besar daripada wanita. Kaitannya dengan masalah gender ini lebih dipengaruhi oleh kondisi psikologis.

5. Usia

Sering disebut bahwa hipertensi salah satu penyakit degeneratif yaitu penyakit karna usia. Semakin bertambahnya usia akan semakin menurun produktivitas organ tubuh seseorang.

6. Asupan Garam

Konsumsi garam (NaCl) yang berlebih dapat menahan air (retensi) sehingga meningkatkan jumlah volume darah, akibatnya jantung harus bekerja keras dan tekanan darah menjadi naik. Natrium merupakan salah satu kation utama dalam cairan ekstraseluler tubuh yang mempunyai fungsi mengatur ke-seimbangan cairan dan asam basa tubuh serta berperan dalam transmisi saraf dan kontraksi otot. Asupan yang berlebih dapat menyebabkan gangguan keseimbangan tubuh, sehingga dapat menyebabkan hipertensi. Kelebihan garam dapat merangsang pembentukan renin yang akhirnya menimbulkan vasokonstriksi dengan meningkatkan volume darah. Vasokonstriksi dan peningkatan volume darah akan memicu terjadinya hipertensi.

7. Makanan dan Gaya Hidup

Tekanan darah tinggi erat kaitannya dengan gaya hidup dan makanan. Sebagian faktor gaya hidup yang menyebabkan hipertensi, antara lain konsumsi kopi berlebihan, minum alkohol, kurang olahraga, stress dan merokok.

2.5.6 Terapi Hipertensi

Tujuan perawatan hipertensi adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas terkait hipertensi. 1 morbiditas ini dan kematian terkait dengan kerusakan organ target (misalnya kardiovaskular peristiwa, peristiwa serebrovaskular, gagal jantung, dan penyakit ginjal). Mengurangi risiko tetap menjadi tujuan utama terapi hipertensi, dan pilihan terapi obat dipengaruhi secara signifikan oleh bukti menunjukkan pengurangan risiko tersebut.

A. Terapi Nonfarmakologis

Terapi nonfarmakologi merupakan pengobatan dengan beberapa modifikasi pola hidup. Terapi ini berguna untuk menurunkan tekanan darah, mencegah peningkatan tekanan darah yang lebih tinggi, dan secara keseluruhan bertujuan untuk mengurangi resiko kardiovaskular (Ganiswara, 1995).

Modifikasi pola hidup dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut (Dipiro, 2015) :

1. Mengurangi asupan garam.
2. Mengurangi kelebihan berat badan.
3. Berhenti merokok.
4. Mengurangi konsumsi alkohol.

5. Istirahat yang cukup.
6. Olahraga yang teratur.

B. Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis dilakukan dengan pemberian obat-obat antihipertensi.

Obat-obat tersebut diantaranya:

1. Diuretik

Diuretik adalah obat yang dapat menambah kecepatan pembentukan urin. Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air, dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah (Departemen farmakologi dan terapeutik, 2012).

Beberapa obat golongan diuretik, yaitu:

a Golongan Tiazid

Mekanisme kerja: Obat ini bekerja pada tubulus distal dengan menurunkan reabsorpsi Na^+ dan menghambat kontrasporter Na^+/Cl^- pada membran lumen. Dengan demikian terjadi peningkatan ekskresi Na, Cl, dan air sehingga menurunkan volume darah, maka curah jantung akan menurun, sehingga tekanan darah pun menurun (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2012). Obat-obat golongan ini adalah hidroklortiazid, klortalidon, dan klopamida.

Dosis di pagi hari untuk menghindari diuresis malam hari, tiazid lebih efektif sebagai antihipertensi, loop diuretik kecuali pada pasien yang parah penurunan laju filtrasi glomerulus (Diperkirakan pembersihan kreatinin <30 mL / menit), menggunakan dosis biasa untuk menghindari efek metabolik yang merugikan, hidroklortiazid umumnya lebih disukai, dengan 25 mg / hari umumnya dianggap

dosis efektif maksimum, chlorthalidone sudah hampir dua kali lebih kuat dari hidroklorotiazid, memiliki manfaat tambahan dalam osteoporosis, mungkin membutuhkan pemantauan tambahan pada pasien dengan riwayat gout atau hiponatremia (Dipiro, 2015).

b Diuretik Hemat Kalium

Diuretik hemat kalium adalah anti hipertensi yang lemah bila digunakan sendiri tetapi memberikan efek hipotensi aditif bila dikombinasikan dengan thiazide atau loop diuretik. Selain itu, mereka menangkal kalium dan magnesium sulfat dan mungkin intoleransi glukosa yang disebabkan oleh diuretik lainnya. Diuretik hemat kalium dapat menyebabkan hiperkalemia, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau diabetes, dan pada pasien yang menerima bersamaan pengobatan dengan inhibitor ACE, ARB, NSAID, atau suplemen kalium. Eplerenone memiliki peningkatan risiko hiperkalemia dan dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau diabetes tipe 2 dengan proteinuria. Spironolakton dapat menyebabkan ginekomastia hingga 10% dari pasien, tetapi ini efeknya jarang terjadi dengan eplerenone (Dipiro, 2009).

c Diuretik Kuat

Mekanisme kerja : Obat ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi Na, K, dan Cl di ansa henle asenden bagian epitel tebal (Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2012). Diuretik kuat terutama bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi elektrolit $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ di ansa henle asendens bagian epitel tebal, tempat kerjanya di permukaan sel epitel bagian luminal (yang menghadap ke lumen tubuli)

(Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2012). Obat yang termasuk diuretik kuat adalah furosemid.

Indikasi : Mula kerjanya lebih cepat dan efek diuretiknya lebih kuat dari pada golongan tiazid, sehingga jarang digunakan sebagai antihipertensi, kecuali pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (kreatinin serum > 2,5 mg/dL) atau gagal jantung (Departemen farmakologi dan terapeutik, 2012).

Farmakokinetik : waktu paruh umumnya lebih pendek sehingga diperlukan pemberian 2 atau 3 kali sehari (Departemen farmakologi dan terapeutik, 2012).

Efek samping : Efek samping diuretik kuat hampir sama dengan dengan tiazid, kecuali bahwa diuretic kuat menimbulkan hiperkalsiuria dan menurunkan kalsium darah, sedangkan tiazid menimbulkan hipokalsiuria dan meningkatkan kadar kalsium darah (Departemen farmakologi dan terapeutik, 2012).

2. Penghambat ACE (*Angiotensin Converting Enzym*)

Penghambatan terhadap enzim ini akan menurunkan kadar angiotensin II dan menghambat inaktivasi bradikinin, yang merupakan suatu vasodilator yang bekerja dengan cara merangsang pelepasan nitrat oksida, prostaglandin E2 dan prostasiklin. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat yang juga akan merangsang pelepasan aldosteron. Penghambat angiotensin II akan menurunkan tahanan perifer, sehingga menyebabkan menurunnya tekanan darah. Obat yang termasuk golongan ini adalah kaptopril, lisinopril, dan enalapril.

Dosis awal harus dikurangi 50% pada pasien yang sedang pada diuretik, volume habis, atau sangat tua karena risiko hipotensi, dapat menyebabkan

hiperkalemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau pada mereka menerima diuretik hemat kalium, aldosteron antagonis, atau penghambat reseptor angiotensin, bisa menyebabkan gagal ginjal akut pada pasien yang parah stenosis arteri ginjal bilateral atau stenosis berat pada arteri ke ginjal soliter, jangan gunakan dalam kehamilan atau dalam pasien dengan riwayat angioedema (Dipiro, 2005)

Indikasi : untuk hipertensi ringan, sedang, maupun berat. Bahkan beberapa diantaranya dapat digunakan pada krisis hipertensi.

Farmakokinetik : Diabsorpsi dengan baik pada pemberian oral dengan bioavailabilitas 70-75%. Pemberian Bersama makanan akan mengurangi absorpsi msekitar 30%, oleh karena itu obat ini harus diberikan 1 jam sebelum makan.

Efek samping : Batuk kering, hiperkalemia, rash, gagal ginjal akut, proteinuria.

3. Antagonis Angiostensin II

Golongan obat ini menjadi penyekat yang efektif dalam menghambat angiotensin. Obat ini tidak memiliki efek terhadap metabolisme bradikinin. Obat-obat yang termasuk golongan ini adalah losartan dan valsartan.

Mekanisme kerja : Losartan merupakan prototipe obat golongan ARB yang bekerja selektif pada reseptor AT 1. Pemberian obat ini akan menghambat semua efek angiotensin II, seperti vasokonstriksi, sekresi aldosterone, rangsangan saraf simpatis, dll.

Dosis awal harus dikurangi 50% pada pasien yang sedang pada diuretik, volume habis, atau sangat tua karena risiko hipotensi, dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau pada mereka menerima

diuretik hemat kalium, aldosteron antagonis, atau penghambat ACE, dapat menyebabkan ginjal akut kegagalan pada pasien dengan arteri ginjal bilateral berat stenosis atau stenosis parah dalam arteri sampai ginjal soliter, tidak digunakan dalam kehamilan (Dipiro, 2005).

Indikasi : sangat efektif menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi renovascular, dan hipertensi genetic.

Farmakokinetik : diabsorpsi dengan baik melalui saluran cerna dengan bioavailabilitas sekitar 33%. Absorpsi tidak dipengaruhi dengan adanya makanan. Waktu paruh eliminasi 1 sampai 2 jam, tapi obat ini cukup diberikan satu atau dua kali sehari, karena kira-kira 15% losartan dalam tubuh diubah menjadi metabolit (5-carboxylic acid) dengan potensi 10-40 kali losartan dan masa paruh yang jauh lebih Panjang sekitar 6-9 jam.

Efek samping : hipotensi dapat terjadi pada pasien dengan kadar renin tinggi seperti pada hypovolemia, gagal jantung, hiopertensi renovascular, dan sirosis hepatis. Kontraindikasi: tidak dianjurkan diberikan pada wanita hamil, menyusui, dan stenosis arteri renalis bilateral.

4. β - Bloker

Golongan ini bekerja dengan cara menurunkan curah jantung, menghambat sistem saraf simpatis, dan menghambat pelepasan renin dari ginjal. Obat-obat yang termasuk golongan ini adalah atenolol, propranolol, dan bisoprolol (Ganiswara, 1995).

Mekanisme kerja : berbagai mekanisme penurunan tekanan darah akibat pemberian β -bloker dapat dikaitkan dengan hambatan reseptor β_1 , antara lain: (1) penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan

curah jantung, (2) hambatan sekresi renin di sel-sel jukstaglomeruler ginjal dengan akibat penurunan produksi angiotensin II: (3) efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada sensitivitas baroreseptor, perubahan neuron adrenergic perifer dan peningkatan biosintesis prostasiklin.

Indikasi: digunakan sebagai obat tahap pertama pada hipertensi ringan sampai sedang terutama pada pasien dengan penyakit jantung coroner (khususnya sesudah infark miokard akut), pasien dengan aritmia supraventrikel dan ventrikel tanpa kelainan konduksi, pada pasien muda dengan sirkulasi hiperdinamik, dan pada pasien yang memerlukan antidepresan trisiklik atau antipsikotik.

Efek samping: bradikardi, blockade AV, hambatan nodus SA dan menurunkan kekuatan kontraksi miokard.

5. Penghambat α 1-Adrenergik

Golongan ini bekerja dengan menghambat reseptor α 1 dengan menghambat ambilan katekolamin pada sel otot polos pembuluh darah, sehingga menyebabkan vasodilatasi. Golongan obat ini dapat menyebabkan terjadinya retensi natrium dan air. Oleh karena itu, pemberian obat golongan ini diberikan bersama dengan obat golongan diuretik. Obat-obat yang termasuk golongan ini adalah prazosin, terazosin, dan doksazosin (Dipiro, 2015).

Mekanisme kerja: hambatan reseptor α 1 menyebabkan vasodilatasi di arteriol dan venula sehingga menurunkan resistensi perifer. Di samping itu, venodilatasi menyebabkan aliran balik vena berkurang yang selanjutnya menurunkan curah jantung.

Indikasi: cocok untuk pasien hipertensi dengan dyslipidemia dan atau diabetes melitus.

Efek samping : hipotensi sering terjadi pada pemberian dosis awal, sakit kepala, palpitasi, edema perifer, hidung tersumbat dan mual.

6. Agonis α 2-adrenergik sentral (Dipiro, 2009)

Obat yang termasuk di dalamnya ialah Clonidine, guanabenz, guanfacine, dan methyldopa yang dapat menurunkan BP terutama dengan merangsang reseptor α 2-adrenergik di otak, yang mengurangi simpatik keluar dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal. Stimulasi reseptor α 2 presinaptik secara perifer dapat berkontribusi pada pengurangan nada simpatik. Akibatnya, mungkin ada penurunan di denyut jantung, curah jantung, resistensi perifer total, aktivitas renin plasma, dan refleks baroreseptor. Penggunaan kronis menghasilkan retensi natrium dan cairan. Efek samping lainnya mungkin termasuk depresi, hipotensi ortostatik, pusing, dan efek antikolinergik.

Penghentian mendadak dapat menyebabkan rebound hipertensi, yang diperkirakan hasil dari peningkatan kompensasi dalam rilis norepinefrin yang mengikuti penghentian stimulasi reseptor α presinaptik.

Metildopa jarang dapat menyebabkan hepatitis atau anemia hemolitik. Sementara peningkatan transaminase hati kadang-kadang terjadi dan secara klinis tidak penting. Namun, obat harus segera dihentikan jika peningkatan transaminase hati serum atau alkali fosfatase alkali terjadi, karena ini dapat menjadi awal timbulnya seorang fulminan, yang mengancam jiwa hepatitis. Anemia hemolitik Coombs-positif terjadi pada kurang dari 1% pasien yang menerima metildopa, meskipun 20%

menunjukkan langsung positif Tes Coombs tanpa anemia. Untuk alasan ini, metildopa telah terbatas kegunaannya dalam pengelolaan hipertensi kecuali pada kehamilan.

7. Calcium Channel Blockers (CCB) (Dipiro, 2009)

Calcium Channel Blockers menyebabkan relaksasi otot jantung dan otot polos dengan menghalangi voltase yang sensitif saluran kalsium, sehingga mengurangi masuknya ekstraseluler kalsium ke dalam sel. Relaksasi otot polos vaskular menyebabkan vasodilatasi dan pengurangan BP yang sesuai. Saluran kalsium dihidropiridin antagonis dapat menyebabkan aktivasi simpatis refleks, dan semua agen (kecuali amlodipine dan felodipine) dapat menunjukkan efek inotropik negatif.

Verapamil menurunkan denyut jantung, memperlambat konduksi nodus atrioventrikular (AV), dan menghasilkan efek inotropik negatif yang dapat mengakibatkan jantung keagagalan pada pasien dengan cadangan jantung batas. Diltiazem mengurangi AV konduksi dan detak jantung pada tingkat yang lebih rendah daripada verapamil.

Diltiazem dan verapamil dapat menyebabkan kelainan konduksi jantung seperti bradikardia, blok AV, dan gagal jantung. Keduanya dapat menyebabkan anoreksia, mual, edema perifer, dan hipotensi. Verapamil menyebabkan sembelit di sekitar 7% pasien.

Dihidropiridin menyebabkan peningkatan refleks yang dimediasi oleh baroreseptor yang dimediasi tingkat karena efek vasodilatasi perifer yang ampuh.

8. Antagonis Adrenergik perifer (Dipiro, 2009)

Yang termasuk golongan obat ini ialah Reserpin. Dimana, reserpin menghabiskan norepinefrin dari ujung saraf simpatis dan memblokir transportasi norepinefrin ke dalam butiran penyimpanannya. Ketika saraf dirangsang, kurang dari jumlah norepinefrin yang biasa dirilis ke sinaps. Ini mengurangi nada simpatik, berkurang resistensi pembuluh darah perifer dan TD.

Reserpine memiliki waktu paruh panjang yang memungkinkan untuk pemberian dosis sekali sehari, tetapi mungkin saja perlu 2 hingga 6 minggu sebelum efek antihipertensi maksimal terlihat. Reserpin dapat menyebabkan retensi natrium dan cairan yang signifikan, dan seharusnya diberikan dengan diuretik (lebih disukai tiazid).

9. Vasodilator

Natrium nitroprusid adalah vasodilator kuat yang diberikan dengan cara parenteral yang digunakan pada pengobatan hipertensi emergensi dan gagal jantung berat. Nitroprusid melebarkan pembuluh darah arteri dan vena, menyebabkan pengurangan tahanan vaskular perifer dan pengurangan *venous return*. Semua vasodilator yang bermanfaat untuk pengobatan hipertensi merelaksasi otot polos arteriol sehingga mengurangi tahanan vaskular sistemik. Penurunan tahanan arteri dan penurunan tekanan darah arteri rata-rata memicu respons kompensasi, diperantarai oleh baroreseptor dan sistem saraf simpatis, juga oleh renin, angiotensin, dan aldosteron.

Didalam golongan obat ini terdapat vasodilator oral, hidralazin dan minoksidil, yang digunakan untuk pengobatan jangka panjang bagi pasien hipertensi

yang berobat jalan. Vasodilator parenteral, diakzosid dan fenoldopam yang digunakan untuk mengobati hipertensi emergensi dan penyekat kanal kalsium yang digunakan untuk pengobatan hipertensi rawat jalan maupun hipertensi emergensi (Katzung, 2013).

2.6 Peranan Prednison dan Garam dalam Hipertensi

2.6.1 Prednison

Prednison adalah derivat-keto yang baru aktif setelah diubah dalam hati menjadi derivat-hidronya prednisolon. Khasiat dan penggunaannya sama, hanya tidak digunakan secara lokal dan intra-artikuler karna tidak dihidrogenasi di kulit, mukosa mata dan sendi (Tjay dan Kirana, 2010).

Pada pasien dengan fungsi kardiovaskuler dan ginjal yang normal, hal ini menyebabkan alkalosis hipokalemik, dan akhirnya meningkatkan tekanan darah. Pada pasien dengan hipoproteinemia, penyakit ginjal atau penyakit hati juga dapat terjadi edema. Pada pasien dengan penyakit jantung bahkan retensi natrium ringan dapat memicu gagal jantung (Katzung, 2013).

Peningkatan volume plasma terjadi melalui ikatan antara kortikosteroid dengan reseptor pada sel epitel *renal distal tubula*. Ikatan tersebut menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan retensi cairan sehingga volume plasma bertambah dan meningkatkan tekanan darah. Hipertensi akibat pemberian kortikosteroid bergantung pada dosis dan lama pemberian. Hipertensi umumnya ditemukan pada pasien yang menerima kortikosteroid dengan dosis ekuivalen prednison > 20 mg/hari (Fardet, 2007).

2.6.2 Garam (NaCl)

Penelitian menunjukkan bahwa kenaikan asupan garam sepertinya lebih berperan dalam meningkatkan tekanan arteri dari pada kenaikan asupan air. Penyebabnya adalah karena air secara normal dieksresikan oleh ginjal hampir secepat asupannya, tetapi garam tidak dieksresikan dengan mudah. Penumpukan garam dalam tubuh secara tidak langsung meningkatkan volume cairan ekstraseluler karena :

1. Bila dalam tubuh terdapat kelebihan garam, osmolaritas cairan tubuh akan meningkat dan keadaan ini selanjutnya merangsang pusat haus, yang membuat seseorang lebih banyak minum untuk mengencerkan garam ekstraseluler kembali ke konsentrasi normal. Hal ini akan meningkatkan volume cairan ekstraseluler.
2. Kenaikan osmolaritas cairan ekstraseluler merangsang mekanisme reaksi kelenjar hipotalamus-hipofisis posterior untuk mensekresikan lebih banyak hormon antidiuretik. Hormon antidiuretik kemudian menyebabkan ginjal mereabsorpsi air dalam jumlah besar dari cairan tubulus ginjal sebelum dieksresikan sebagai urin, dengan demikian mengurangi volume urin sewaktu sehingga ada peningkatan volume cairan ekstraseluler (Guyton dan Hall, 1997).

2.7 Pengukuran Tekanan Darah Pada Hewan Percobaan

2.7.1 Tekanan Darah Tikus Putih Jantan

Untuk meningkatkan tekanan darah tikus putih jantan dilakukan dengan cara hipertensi buatan. Tekanan darah sistolik dan diastolik tikus putih yang fisiologi adalah 100/80 mmHg, Hipertensi buatan diharapkan tekanan darah tikus akan meningkat dari tekanan darah fisiologi 100/80 mmHg (Malkoff, 2005).

2.7.2 Metode Pengukuran Tekanan Darah Hewan Percobaan

Ada 2 metode yang dapat dilakukan untuk pengukuran tekanan darah pada hewan percobaan, yaitu:

A. Pengukuran langsung

Cara ini dilakukan dengan pengukuran langsung secara intravaskular. Pada metode ini, biasanya hewan dianestesi dan tekanan darah diukur selama eksperimen dengan memasukkan suatu polietilen yang terhubung dengan manometer raksa atau dengan transduser tekanan (Badyal, 2003).

B. Pengukuran tidak langsung

Pengukuran tekanan darah tidak langsung dilakukan pada hewan yang tidak teranestesi. Pada tikus, metode ini dilakukan dengan menaikkan dan menurunkan ekor dengan menggunakan sfignomanometer khusus. Selain itu, juga dapat dilakukan dengan metode pembengkakan ekor dan kaki dengan pemberian tekanan (Badyal, 2003).

2.7.3 Alat Pengukur Tekanan Darah Adinstrument NIBP (*Non invasive blood pressure*) merk CODA (*kent scientific*)

Prinsip kerja pengukuran tekanan darah adalah *cuff* di geembungkan sampai mencapai tekanan darah di atas tekanan darah sistolik, sehingga nadi menghilang kemudian tekanan *cuff* di kurangi perlahan-lahan. Pada saat tekanan darah mencapai dibawah tekanan sistolik nadi akan muncul pada layar kaca monitor (Suhaidarwati, 2016).

Pengukuran tekanan darah yang dilakukan secara tidak langsung (*noninvasive blood pressure*) menggunakan instrumen CODA® dari Kent Scientific pada ekor tikus. Metode pengukuran tekanan darah tersebut dengan teknik *Volume Pressure Recording* (VPR) *tail-cuff auto-pickup*. VPR menggunakan desain khusus yaitu tekanan diferensial yang ditransduksi menjadi pengukuran noninvasive volume darah pada ekor. Perekam tersebut menggunakan metode volumetrik untuk mengukur aliran darah dan volume darah pada ekor, dengan adanya metode tersebut maka pengukuran hewan coba tidak dipengaruhi oleh gelap terangnya lingkungan, pergerakan hewan coba sebagian besar dapat dikurangi, dan tidak tergantung dengan pigmentasi kulit hewan coba. Perekam tekanan volume darah secara aktual mengukur enam parameter tekanan darah secara bersamaan yaitu tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rata-rata, denyut jantung, volume darah, dan aliran darah pada ekor (Malkoff, 2011). American Heart Association telah merekomendasikan pengukuran tekanan darah secara tidak langsung pada ekor tikus terutama pada penelitian yang menggunakan banyak hewan coba (Feng, *et al.*, 2008).

Alat NIBP (Non invasive blood pressure) merk CODA (kent scientific)



Keterangan :

1. Tabung Tempat Hewan Percobaan (*occlusion cuff*)
2. NIBP (*Non Invasife Blood Pressurre*)
3. VPR *cuff* / Pressure
4. Sensor denyut jantung / alat tekanan darah

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan kurang lebih selama 3 bulan (Oktober 2020 – Januari 2021) di Laboratorium Farmakologi STIFI Yayasan Perintis Padang.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat *rotary evaporator*, blender, cawan penguap, kaca arloji, tabung reaksi, rak tabung reaksi, plat tetes, sonde oral, gelas ukur, *beaker glass*, krus proselen, tang krus, spatel, botol semprot, erlenmeyer, lumpang dan alu, sudip, corong pisah, batang pengaduk, pipet tetes, timbangan analitik, timbangan hewan, kandang hewan dan perlengkapannya, sarung tangan, botol kaca gelap, *waterbath*, oven, *furnace*, desikator, dan alat pengukur tekanan darah adinstrument NIBP (*Non-invasive blood pressure*) merk CODA[®].

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah sampel biji alpukat (*Persea americana* Mill), Etanol 96%, serbuk Mg, HCL (p), FeCl₃, reagen Meyer, Kloroform, Norit, Amoniak 0,05 N, H₂SO₄ 2N, Prednison[®] 5 mg, Captopril[®] 12,5mg, NaCl, Na CMC, Mayer dan Aquadest, makanan standar tikus.

3.3 Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan yang sehat 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram sebanyak 18 ekor.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah biji alpukat (*Persea americana* Mill) yang diambil dari daerah Kampung Jambak, Batipuh Panjang, Kecamatan Koto Tangah, Kota Padang, Sumatera Barat, dan diidentifikasi di Herbarium Universitas Andalas.

3.4.2 Identifikasi Sampel

Identifikasi sampel dilakukan di Herbarium jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas (UNAND) Padang, Sumatera Barat.

3.4.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Alpukat (*Persea A americana* Mill.)

Sampel yang diambil adalah biji alpukat (*Persea americana* Mill). Sampel biji alpukat dibersihkan. Biji alpukat yang telah dikeringkan, diparut halus hingga berbentuk bubuk, dirajang lalu ditimbang sebanyak 1 kg kemudian dimasukkan ke dalam botol maserasi / botol kaca gelap dan tambahkan etanol 70% hingga sampel terendam. Maserasi dilakukan selama 3 hari (sampai hasil maserat jernih) sambil sesekali di aduk, lalu saring dengan kertas saring. Hasil maserat tersebut diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga didapat ekstrak kental.

3.5 Evaluasi Ekstrak Etanol Biji Alpukat

1. Pemeriksaan Organoleptis

Pengamatan dilakukan secara visual dengan mengamati bentuk, warna dan bau.

2. Penentuan Rendemen Ekstrak

Timbang ekstrak biji alpukat kemudian hasil ekstraksi yang diperoleh ditimbang kembali. Hitung rendemen dengan rumus

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Berat ekstrak yang diperoleh}}{\text{Berat sampel basah}} \times 100\%$$

3. Pemeriksaan Susut Pengeringan

Keringkan krus porselen dan tutupnya di dalam oven pada suhu 105°C selama 30 menit dan dibiarkan dingin, lalu ditimbang beratnya. Masukkan ekstrak ke dalam krus tersebut hingga beratnya 1 gram diluar berat krus dengan penutup yang telah diketahui sebelumnya. Dengan perlahan goyang krus agar ekstrak merata dan masukkan kembali ke dalam oven, buka tutupnya dan biarkan tutup tetap berada di dalam oven. Krus yang telah berisi ekstrak dipanaskan dalam oven dengan suhu 105°C selama 1 jam. Setelah itu krus dikeluarkan dan didinginkan dalam desikator, lalu ditimbang. Lakukan pengulangan seperti cara di atas hingga diperoleh berat yang konstan.

$$\% \text{ susut pengeringan} = \frac{(B-A) - (C-A)}{(B-A)} \times 100\%$$

Keterangan : A = Berat krus kosong

B = Berat krus + sebelum sampel dipanaskan

C = Berat krus + setelah sampel dipanaskan

4. Pemeriksaan Kadar Abu (Depkes, 1995)

Masing-masing ekstrak biji alpukat ditimbang sebanyak 2 gram, dimasukkan ke dalam krus yang telah dipijarkan dan ditara, kemudian diratakan. Di pijar perlahan-lahan hingga arang habis, kemudian didinginkan dalam desikator kemudian ditimbang. Setelah itu arang tersebut dimasukkan dalam furnes selama 4 jam pada suhu 600°C, sehingga terbentuk abu, dinginkan dalam desikator timbang berat abu yang diperoleh menggunakan rumus :

$$\% \text{ Kadar Abu} = \frac{(C-A)}{(B-A)} \times 100\%$$

Keterangan : A = Berat krus kosong

B = Berat krus + sampel sebelum dipijarkan

C = Berat krus + sampel setelah dipijarkan

3.6 Uji Kandungan Kimia Ekstrak Biji Alpukat

Masing-masing ekstrak kental biji alpukat ditimbang 0,5 gr kemudian dimasukkan kedalam tabung reaksi. Ditambahkan kloroform dan air masing – masing 5 ml dengan perbandingan (1:1) kemudian kocok kuat biarkan sejenak hingga terbentuk 2 lapisan yaitu air dan kloroform.

a) Lapisan Air

1. Uji flavonoid (metode *Sianidin test*)

Letakkan 1–2 tetes lapisan air pada plat tetes, tambahkan sedikit serbuk logam Mg dan beberapa tetes HCl_(p), timbulnya warna kuning-orange sampai merah menunjukkan adanya senyawa flavonoid.

2. Uji fenolik

Letakkan 1-2 tetes lapisan air pada plat tetes, kemudian tambahkan 1-2 tetes pereaksi FeCl_3 , terbentuknya warna biru menandakan adanya kandungan fenolik.

3. Uji saponin

Lapisan air dimasukkan dalam tabung reaksi kemudian kocok, apabila terbentuk busa yang permanen (± 15 menit) menunjukkan adanya saponin.

b) Lapisan Kloroform

1. Uji terpenoid dan steroid (metode *Simes*)

Lapisan kloroform disaring dengan norit, hasil saringan di pipet 2-3 tetes dan dibiarkan mengering pada plat tetes, setelah kering di tambahkan 2 tetes asam asetat anhidrat dan 1 tetes asam sulfat pekat (pereaksi Liebermann-Bouchard) jika terbentuk warna merah berarti positif terpenoid dan jika terbentuk warna biru atau hijau berarti positif steroid.

2. Uji alkaloid (metode *Culvenore-Firstgerald*)

2-3 tetes lapisan kloroform ditambahkan dengan 10 ml kloroform amoniak dan 1 tetes asam sulfat 2 N, kemudian kocok kuat dan diamkan sampai terbentuk dua lapisan ambil lapisan asam lalu tambahkan 1-2 tetes pereaksi mayer, reaksi positif alkaloid ditandai dengan adanya kabut putih hingga gumpalan putih.

3.7 Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan yang sehat berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram sebanyak 18 ekor yang dikelompokkan

secara acak menjadi 6 kelompok, dimana tiap kelompok terdiri dari 3 ekor tikus. Sebelum dilakukan perlakuan terlebih dahulu tikus diaklimatisasi selama 7 hari dan diberi pakan (pelet) dan minum yang cukup. Hewan dinyatakan sehat apabila selisih berat sebelum dan sesudah diaklimatisasi tidak lebih dari 10% dan secara visual menunjukkan perilaku normal.

3.8 Perencanaan Dosis

Pada penelitian ini dosis yang akan diberikan pada hewan percobaan dimulai dari 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, 400mg/kgBB didasarkan pada studi pendahuluan toksisitas oral. Ekstrak etanol menunjukkan efek toksik akut pada konsentrasi 500 mg/kg (Padilla, dkk, 2013)

3.9 Pembuatan Sediaan Uji

Sediaan uji dibuat dengan mensuspensikan ekstrak biji alpukat pada berbagai dosis menggunakan larutan NaCMC 0,5%. Larutan NaCMC 0,5% dibuat dengan cara menaburkan NaCMC di atas air panas sebanyak 20 kalinya di dalam lumpang panas. Biarkan sampai mengembang \pm 15 menit, kemudian digerus sampai larutan menjadi bening, digerus lalu dimasukkan ekstrak biji alpukat, gerus homogen encerkan dengan air suling hingga volume yang dibutuhkan.

Dosis 100 mg/KgBB dengan berat badan 200 gram adalah :

$$= \frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ gram}} \times 200 \text{ gram} = 20 \text{ mg}/200\text{g BB}$$

$$\text{VAO} = 1\% \text{ dari BB}$$

$$= 1/100 \times 200 \text{ gramBB}$$

$$= 2 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned}
\text{Konsentrasi} &= \frac{\text{Dosis} / \text{gram BB} \times \text{gram BB}}{\text{VAO}} \\
&= \frac{20\text{mg} / 200 \text{ gram} \times 200 \text{ gram}}{2 \text{ ml}} \\
&= 10\text{mg} / \text{ml} \\
&= 1000\text{mg} / 100\text{ml} \\
&= 1\text{gram} / 100\text{ml} \\
&= 1 \%
\end{aligned}$$

Untuk dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB perhitungannya sama dengan dosis 100 mg/kgBB.

3.10 Penyiapan dan Pembuatan Suspensi Penginduksi Hewan Percobaan

Penginduksi hewan percobaan digunakan prednison 1,5 mg/kgBB dengan NaCl 2,5 % setiap hari selama 21 hari sehingga terjadi peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus putih jantan.(Nisa,2017).

A. Penyiapan suspensi penginduksi

Dosis prednison untuk penginduksi berat badan tikus normal 200 gr

$$1,5 \text{ mg/KgBB} \times 0,200 \text{ kg} = 0,3 \text{ mg}$$

Jadi dosis prednison untuk berat tikus normal (200 mg) adalah 0,3 mg

VAO = 1% dari BB tikus

$$= \frac{1}{100} \times 200\text{gr}$$

$$= 2 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned}
\text{Konsentrasi} &= \frac{\text{Dosis / gram BB} \times \text{gram BB}}{\text{VAO}} \\
&= \frac{0,3 \text{ mg} / 200 \text{ gram} \times 200 \text{ gram}}{2 \text{ ml}} \\
&= 0,15 \text{ mg/ml} \\
&= 15 \text{ mg} / 100 \text{ ml} \\
&= 0,15\%
\end{aligned}$$

Ambil prednison 15 mg/100 ml pada tablet 5 mg dengan cara :

- Ambil 20 tablet
- Kemudian di gerus
- Timbang berat serbuk tablet
- Kemudian hitung berat serbuk untuk 1 tablet

$$= \frac{\text{Berat serbuk 20 tablet}}{\text{Jumlah tablet}}$$

$$= \frac{3,7622}{20}$$

$$= 0,1881 \text{ gram}$$

- Maka berat serbuk prednison yang akan diambil untuk mendapatkan prednison sebanyak 15 mg :

$$= (15 \text{ mg} / 5 \text{ mg}) \times 0,1881 \text{ gr}$$

$$= 0,5643 \text{ gr}$$

B. Pembuatan suspensi penginduksi

1. Pembuatan Suspensi Na CMC 0,5%

Timbang 0,5 gram Na CMC lalu taburkan diatas air panas sebanyak 20 kalinya didalam lumpang panas, biarkan mengembang selama 15 menit. Kemudian digerus hingga menjadi massa yang homogen dan diencerkan dengan aquadest ad 100 mL.

2. Pembuatan Suspensi Prednison dan NaCl

Serbuk Prednison yang diambil dimasukkan kedalam labu ukur kemudian disuspensikan dengan Na CMC 0,5% b/v dan tambahkan 2,5 g NaCl yang telah dilarutkan dalam Aquadest lalu dicukupkan volumenya hingga 100 ml.

3.11 Pembuatan Bahan Pembanding Captopril[®]

Dosis Captopril[®] 1 tablet untuk manusia adalah 12,5 mg maka dosis yang diberikan kepada tikus adalah :

$$\begin{aligned} \text{Dosis untuk tikus 200 gram} &= 12,5 \text{ mg} \times \text{faktor konversi} \\ &= 12,5\text{mg} \times 0,018 \\ &= 0,225 \text{ mg}/200 \text{ gramBB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{VAO} &= 1\% \text{ dari BB} \\ &= 1/100 \times 200 \text{ gramBB} \\ &= 2 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi} &= \frac{\text{Dosis} / \text{gramBB} \times \text{gramBB}}{\text{VAO}} \\ &= \frac{0,225 \text{ mg} / 200 \text{ gram} \times 200 \text{ gram}}{2 \text{ ml}} \end{aligned}$$

$$= 0,1125 \text{ mg/ml}$$

$$= 11,25 \text{ mg /100ml}$$

$$= 0,1125 \text{ gram / 100 ml}$$

$$= 0,1125\%$$

Ambil Captopril 11,25 mg/100 ml pada tablet 12,5 mg dengan cara :

- Ambil 20 tablet
- Kemudian di gerus
- Timbang berat serbuk tablet
- Kemudian hitung berat serbuk untuk 1 tablet

$$= \frac{\text{Berat serbuk 20 tablet}}{\text{Jumlah tablet}}$$

$$= \frac{1,5684}{20}$$

$$= 0,0784 \text{ gram}$$

- Maka berat serbuk Captopril yang akan diambil untuk mendapatkan Captopril sebanyak 11,25 mg :

$$= (11,25 \text{ mg/ 12,5 mg}) \times 0,0784$$

$$= 0,0706$$

Serbuk Captopril dimasukkan kedalam labu ukur kemudian disuspensikan dengan Na CMC 0,5% b/v sedikit demi sedikit hingga homogen, dicukupkan volumenya hingga 100 ml.

3.12 Perlakuan Hewan Uji

Penelitian ini bersifat kuratif dimana kegiatan dari penelitian ini terdapat serangkaian pengobatan untuk pencegahan penyakit hipertensi. Hewan percobaan yang digunakan dalam percobaan ini adalah tikus putih jantan, jumlah hewan percobaan yang digunakan adalah 18 ekor dengan berat badan 200-300 gram dan berumur 2 - 3 bulan.

1. Hewan percobaan di aklimatisasi selama 7 hari. Setelah diaklimatisasi dilakukan pengukuran tekanan darah awal tikus putih jantan (hari ke-0) menggunakan alat CODA NIBP. Selanjutnya hewan percobaan diberikan penginduksi kombinasi Prednison 1,5mg/kgBB dan NaCl 2,5% dengan VAO 1% BB secara per oral selama 21 hari, kecuali kontrol negatif (diberikan NaCMC 0,5%). Setelah hewan uji diberikan sediaan induksi, pada hari ke-21 dilakukan pengukuran tekanan darah tikus putih jantan menggunakan alat CODA NIBP.
2. Selanjutnya dilanjutkan dengan pemberian sediaan sesuai perlakuan setiap kelompok secara per oral selama 7 hari, berdasarkan alokasi kelompoknya masing-masing :
 - a. **Kelompok I** sebagai kontrol negatif tanpa diberikan penginduksi dan ekstrak, hanya diberikan makan,minum dan NaCMC 0,5% selama 21 hari secara per oral.
 - b. **Kelompok II** sebagai kontrol positif yang diberikan penginduksi kombinasi Prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2,5%, dan NaCMC 0,5% selama 21 hari secara per oral.

- c. **Kelompok III** sebagai kelompok uji yang diberikan penginduksi kombinasi Prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2,5% selama 21 hari dan ekstrak etanol biji alpukat 100 mg/kgBB selama 7 hari secara per oral.
 - d. **Kelompok IV** sebagai kelompok uji yang diberikan penginduksi kombinasi Prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2,5% selama 21 hari dan ekstrak etanol biji alpukat 200 mg/kgBB selama 7 hari secara per oral.
 - e. **Kelompok V** sebagai kelompok uji yang diberikan penginduksi kombinasi Prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2,5% selama 21 hari dan ekstrak etanol biji alpukat 400 mg/kgBB selama 7 hari secara per oral.
 - f. **Kelompok VI** sebagai pembanding yang diberikan penginduksi kombinasi Prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2,5% selama 21 hari dan (captopril) selama 7 hari secara per oral.
3. Pada hari ke-28 dilakukan pemeriksaan tekanan darah dengan alat CODA NIBP.

3.13 Pengukuran Tekanan Darah Hewan Uji

Sebelum dilakukan pengukuran tekanan darah, alat Adinstrument NIBP yang telah terhubung dengan komputer dikalibrasi terlebih dahulu. Kemudian pengukuran tekanan darah dilakukan dengan cara tikus dimasukkan kedalam *restrainter* (selongsong) yang berukuran tepat untuk satu tubuh tikus dengan ekor menjuntai keluar. Kemudian ekor tikus dijepit dengan alat *pressure kit* lalu dihubungkan pada *pressure meter* untuk mengetahui tekanan darah sistol dan diastol. Prinsip kerja pengukuran tekanan darah adalah *cuff* digelembungkan sampai mencapai tekanan darah diatas tekanan darah sistol, sehingga nadi menghilang kemudian tekanan *cuff*

dikurangi perlahan-lahan. Pada saat tekanan darah mencapai dibawah tekanan diastol nadi akan muncul pada layar kaca monitor (Suhaidarwati F, 2016).

3.14 Analisa Data

Pada penelitian ini data yang didapatkan berupa data kategorik dan numerik yang bersifat objektif, maka digunakan analisa statistik (ANOVA). Analisa ANOVA yang digunakan adalah ANOVA satu arah, karena variabel bebas dan variabel terikat yang akan dianalisa tidak lebih dari satu. Dimana variabel bebasnya adalah kelompok sediaan uji, sedangkan variabel terikatnya adalah data tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik dari masing-masing tikus dimasing-masing kelompok. Hasil uji ANOVA akan berbeda secara nyata apabila didapatkan secara statistik ($P < 0,05$).

Analisa data dilanjutkan dengan Uji lanjut Berjarak DUNCAN, menggunakan Software Statistik SPSS 23,0 for Windows Evaluation, tujuannya untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan hasil dari masing-masing kelompok perlakuan.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan tentang uji aktifitas antihipertensi ekstrak etanol biji alpukat pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan kombinasi NaCl 2,5% dan prednisone 1,5mg/kgBB didapatkan hasil sebagai berikut :

1. Identifikasi dilakukan di Herbarium Jurusan Biologi, Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Andalas Padang. Biji alpukat termasuk ke dalam spesies *Persea americana Mill.* dari family *lauraceae* (Lampiran 2).
2. Hasil pengamatan secara organoleptis ekstrak etanol biji alpukat menunjukkan bentuk kental dengan warna coklat kehitaman, bau yang khas dan rasa pahit (Lampiran 6, Tabel 2).
3. Dari ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana Mill*) dapat diketahui bahwa hasil rendemen ekstrak etanol biji alpukat kering adalah 16,09% (dari sampel kering 900gram) (Lampiran 6, Tabel 3) .
4. Hasil uji susut pengeringan terhadap ekstrak etanol biji alpukat rata-rata sebesar 8,4 % (Lampiran 6, Tabel 4).
5. Hasil uji kadar abu terhadap ekstrak etanol biji alpukat rata-rata sebesar 4,19 % (Lampiran 6, Tabel 5).
6. Ekstrak etanol biji alpukat positif terhadap adanya Flavonoid, Alkaloid, Saponin, Fenolik, dan Steroid (Lampiran 6, Tabel 6).

7. Hasil pengukuran rata-rata tekanan darah sistolik setelah pemberian ekstrak etanol biji alpukat pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kelompok uji 100mg/kgBB, kelompok uji 200mg/kgBB, kelompok uji 400mg/kgBB, dan kelompok pembanding didapatkan hasil pengukuran secara berurutan sebagai berikut : 117,67 mmHg, 137,67 mmHg, 117,33 mmHg, 113,33 mmHg, dan 102 mmHg, 107 mmHg (Lampiran 7).
8. Hasil pengukuran rata-rata tekanan darah diastolik setelah pemberian ekstrak etanol biji alpukat pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kelompok uji 100mg/kgBB, kelompok uji 200mg/kgBB, kelompok uji 400mg/kgBB, dan kelompok pembanding didapatkan hasil pengukuran secara berurutan sebagai berikut : 86 mmHg, 108 mmHg, 88,33 mmHg, 85,33 mmHg, dan 71,33 mmHg, 76,33 mmHg (Lampiran 7).
9. Hasil uji statistik ANOVA satu arah terhadap tekanan darah sistolik diperoleh sig 0,22 dan diastolik diperoleh sig 0,03. (Lampiran 8. Tabel 8 dan Tabel 9).
10. Hasil uji Duncan pada tekanan darah sistolik dan diastolik tikus diperoleh kelompok dengan perlakuan ekstrak biji alpukat tidak berbeda nyata dengan kelompok negatif. (Lampiran 8. Tabel 8 dan 9).

4.2 Pembahasan

Pada penelitian ini sampel yang digunakan biji alpukat (*Persea americana* Mill) sebagai aktivitas antihipertensi. Dimana sampel diambil di daerah Koto Tangah Kota Padang. Biji alpukat dipilih karena mengandung senyawa fenolik lebih banyak

dari pada kulit dan daging buah alpukat tersebut yaitu berjumlah 64% pada biji, 23% pada kulit dan 13% pada daging buah (Bahru,2019). Kemudian sampel yang digunakan terlebih dahulu dilakukan identifikasi sampel. Identifikasi sampel telah dilakukan di Herbarium Universitas Andalas (ANDA) Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas, yang bertujuan untuk mengetahui identitas sampel yang akan digunakan. Berdasarkan hasil identifikasi tersebut bahwa sampel biji alpukat (*Persea americana* Mill) termasuk ke dalam spesies *Persea americana* Mill. dari keluarga Lauraceae (Lampiran 2).

Sampel yang digunakan kemudian diekstraksi. Ekstrak etanol biji alpukat diperoleh dengan metode maserasi. Maserasi yaitu proses merendam sampel dalam pelarut yang sesuai dalam wadah tertentu. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi adalah etanol 70%, karena pelarut ini relatif kurang toksik dan dapat melarutkan hampir semua senyawa organik yang ada didalam tumbuhan baik yang bersifat polar maupun non polar (Departemen kesehatan RI, 2000). Maserasi pada penelitian ini tidak menggunakan etanol 96% karena sampel yang akan digunakan berupa sampel kering, hal ini akan menyulitkan pelarut untuk membuka pori-pori sampel sehingga proses penarikan senyawa organik kurang sempurna akibat dari kadar air yang sangat rendah pada etanol 96%. .

Proses ekstraksi dengan metode maserasi ini dilakukan dengan perendaman selama beberapa kali sampai maserat nampak terlihat pucat. Ketika maserat mulai pucat, hal ini menandakan bahwa proses ekstraksi telah sempurna dan semua senyawa terlarut telah tertarik pada oleh pelarut. Proses maserasi dilakukan ditempat

yang terlindung dari cahaya dengan tujuan untuk menghindari kemungkinan terjadinya degradasi struktur terutama untuk golongan senyawa non polar dan kurang stabil terhadap cahaya. Dari perendaman diperoleh hasil maserat ekstrak etanol biji alpukat (*Persea Americana* Mill) sebanyak 10 liter. Maserat hasil maserasi yang telah disaring dipekatkan dengan *rotary evaporator*.

Hasil yang didapatkan dari *rotary evaporator* berupa ekstrak biji alpukat kental, setelah didapatkan ekstrak kental selanjutnya ekstrak dikarakterisasi dengan tujuan melihat mutu dari ekstrak yang didapat. Penentuan karakterisasi ini dilakukan dengan pemeriksaan pendahuluan terhadap ekstrak etanol biji alpukat, meliputi uji organoleptis yang merupakan pengujian terhadap ekstrak menggunakan alat indra manusia yang memiliki peranan penting dalam penerapan mutu. Hasil uji organoleptis menunjukkan bentuk kental, warna coklat kehitaman bau yang khas dan rasa pahit (Lampiran 6, Tabel 2). Dari hasil ekstraksi diperoleh ekstrak kental biji alpukat sebanyak 900 gram sampel kering dan ekstrak yang di dapat sebanyak 144,82gr dengan nilai rendemen 16,9% rendemen yaitu perbandingan jumlah (kuantitas) ekstrak yang dihasilkan dari ekstraksi tanaman.

Dilanjutkan dengan uji fitokimia yang merupakan pengujian kualitatif terhadap kandungan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tumbuhan. Didapatkan hasil untuk biji alpukat positif mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, fenolik, terpenoid, steroid.

Setelah itu dilanjutkan dengan pengujian susut pengeringan dan kadar abu. Susut pengeringan adalah persentase senyawa yang menghilang selama proses pemanasan (tidak hanya menggambarkan air yang hilang, tetapi juga senyawa menguap lain yang hilang). Sedangkan kadar abu bertujuan untuk memberikan gambaran kandungan mineral internal dan eksternal dengan prinsip pemanasan hingga senyawa organik menguap sampai tinggal unsur mineral dan organik saja.

Dari hasil penelitian ini didapatkan nilai susut pengeringan rata-rata biji alpukat sebesar 8,4% sesuai dengan standar mutu yaitu $\leq 10\%$ (Kemenkes RI,2010) dan kadar abu sebesar 4,19% tidak lebih dari 10,75% (Depkes RI,2000). Berarti ekstrak etanol biji alpukat yang dihasilkan telah memenuhi standar penetapan susut pengeringan dan penetapan kadar abu.

Hewan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat rata-rata 200-300 gram, yang masih sehat. Keuntungan dari tikus ini sendiri yaitu fisiologi tubuhnya mirip dengan manusia, penanganan mudah, mudah didapatkan, sebelum diberi perlakuan tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 1 minggu agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan dan untuk menghindari stress yang dapat berpengaruh pada hasil penelitian.

Pengamatan hewan coba dilakukan dengan pengukuran tekanan darah tanpa anestesi menggunakan metode tail-cuff auto-pickup. Pengukuran dilakukan 3 kali yaitu tekanan darah awal, tekanan darah setelah diinduksi, tekanan darah akhir (setelah pemberian ekstrak), menggunakan alat pengukur tekanan darah non invasif CODA®. Alat ini menggunakan metoda pengukuran tekanan darah tidak langsung

terhadap hewan tidak dianestesi, dimana tekanan darah direkam melalui pembuluh darah arteri ekor hewan percobaan.

Sebelum dilakukan pemberian induksi maka tikus terlebih dahulu diukur tekanan darah awalnya (hari ke-0) untuk mengetahui tekanan darah awal sebelum hewan uji diinduksi. Setelah dilakukan pengukuran tekanan darah awal didapatkan hasil tekanan darah sistol dan diastolnya untuk kelompok negatif (118/87mmHg), positif (121/98mmHg), dosis 100mg/KgBB (123/99mmHg), dosis 200mg/kgBB (116/85mmHg), dosis 400mg/kgBB(112/84mmHg), dan pembanding (114/95mmHg) (lampiran 7). Dilihat dari hasil tekanan darah sistol dan diastol awal tikus, dapat dilihat bahwasannya tekanan darah tikus dalam keadaan normal. Perbedaan yang timbul merupakan suatu kewajaran karena beberapa faktor penyebabnya yaitu penyesuaian lingkungan dan alat CODA yang baru bagi tikus diakibatkan stress, faktor lainnya bisa karena makanan yang tidak cocok atau suhu, kapasitas kandang dll yang akan mempengaruhi tekanan darah pada saat diukur.

Langkah selanjutnya pemberian induksi pada tikus selama 21 hari untuk membuat tekanan darah tikus menjadi tinggi atau hipertensi. Disini penginduksi yang dipakai adalah NaCl 2,5% dan prednison 1,5mg/kgBB, pensuspensi yang dipakai NaCMC 0,5%. Diketahui Beberapa faktor penyebab hipertensi diantaranya yaitu faktor genetik, jenis kelamin, usia, obat-obatan, asupan garam dan obesitas. Salah satu faktor penyebab terjadinya hipertensi karena asupan garam yang berlebihan. Hal ini karena penumpukan garam di dalam tubuh akan meningkatkan volume cairan ekstrasel. Dimana, konsumsi natrium yang berlebihan dapat menyebabkan

konsentrasi natrium di dalam cairan ekstrasel meningkat dan menyebabkan peningkatan tekanan darah. (Center Disease Control, 2012).

Selain itu, penggunaan obat kortikosteroid juga dapat menyebabkan meningkatnya tekanan darah. Salah satu golongan obat kortikosteroid yang dapat meningkatkan tekanan darah yaitu prednison, dimana prednison dapat menyebabkan hipertensi melalui efek mineralokortikoid yaitu dengan cara meningkatkan retensi natrium dan air di ginjal sehingga terjadi peningkatan volume darah. Rute pemberian induksi pada hewan uji diberikan secara oral dengan menggunakan jarum sonde. Penginduksian tidak dilakukan pada kelompok tikus negatif. Setelah dilakukan penginduksian selama 21 hari. Dilakukan pengukuran tekanan darah tikus kembali. Dimana hasil yang didapatkan tekanan dara sitol dan diastol tikus kelompok negatif (119/94mmHg), positif (140/110mmHg), dosis 100mg/KgBB (140/109mmHg), dosis 200mg/KgBB (140/116mmHg), dosis 400mg/KgBB (141/107mmHg), pembanding (141/107mmHg) (lampiran 7). Dilihat dari hasil tekanan darah sitol dan diastol tikus yang didapatkan semuanya mengalami hipertensi.

Dalam penelitian ini untuk menurunkan tekanan darah tikus dilakukan dengan pengobatan. Pengobatan hipertensi dapat dilakukan dengan menggunakan bahan alam. Salah satu bahan alam yang digunakan pada penelitian ini yaitu ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill). Pemeberian sediaan uji dengan 3 variasi dosis yaitu 100mg/kgBB, 200mg/kgBB dan 400mg/kgBB. Dosis ini dipilih berdasarkan studi pendahuluan uji toksisitas biji alpukat yang berada pada dosis >500mg/kgBB. Pada penguji aktivitas penurunan tekanan darah, untuk kelompok I (negatif) diberikan pensuspensi Na.CMC, kelompok II (posistif) dilanjutkan penginduksian sampai

akhir, kelompok III, IV, V diberikan ekstrak biji alpukat dengan dosis 100mg/KgBB, 200mg/KgBB dan 400mg/ KgBB.

Penelitian ini menggunakan tablet Captopril sebagai pembanding, dimana captopril merupakan terapi lini pertama untuk pengobatan hipertensi yaitu obat yang termasuk golongan ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitor yang berperan menghambat system rennin angiotensin-aldosteron, sehingga tekanan darah turun. Pemberian perlakuan dilakukan selama 7 hari dan hari ke-28 dilakukan pengukuran tensi akhir. Dimana dari hasil pengukuran tekanan darah sistol dan diastol yaitu : kelompok I negatif (117/86mmHg), kelompok II positif (137/108mmHg), kelompok III dosis 100mg/KgBB (117/88mmHg), kelompok IV dosis 200mg/KgBB (113/85), kelompok V dosis 400mg/KgBB (102/71mmHg), kelompok VI pembanding (107/76mmHg). Dilihat dari data yang didapatkan menunjukkan bahwa semua kelompok uji (dosis 100,200 dan 400) tersebut dan pembanding mendekati normal, dan dapat menurunkan tekanan darah.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, pemberian ekstrak etanol daun alpukat pada tikus putih jantan dengan dosis 40 mg/kgBB telah terbukti efektif dalam menurunkan tekanan darah (Rahel, 2010). Dapat disimpulkan bahwa bagian dari tumbuhan alpukat baik daun maupun biji mampu menurunkan tekanan darah. Hal ini disebabkan karena dalam alpukat mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid dalam menurunkan tekanan darah dengan mekanisme mempengaruhi kerja dari ACE yang akan menghambat perubahan angiotensi I menjadi angiotensi II yang menyebabkan vasodilatasi sehingga tahanan resistensi perifer turun dan dapat menurunkan tekanan darah.

Setelah didapatkan data tekanan darah, dilakukan analisa uji statistik ANOVA satu arah ($P < 0,05$) dan dilanjut Analisa dengan uji Duncan (SPSS 23.0). Uji Anova adalah analisis statistik yang digunakan untuk menguji perbedaan mean (rata-rata) data lebih dari dua kelompok. Pada penelitian ini menggunakan ANOVA satu arah karna hanya terdapat satu variable bebas (variasi dosis) dan satu variable terikat (tekanan darah sistolik dan diastolik). Didapatkan hasil bahwa kelompok uji tidak berbeda nyata dengan kontrol negatif akan tetapi berbeda nyata dengan kontrol positif. Hasil pengujian statistik anova satu arah terhadap tekanan darah sistol dan diastol menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji alpukat mempunyai efek antihipertensi yang ditandai dengan nilai signifikan $p < 0,05$ yang berarti ada perbedaan secara bermakna antara kelompok yang diberikan sediaan uji, pembandingan dengan kelompok kontrol.

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian uji antihipertensi ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill.) terhadap tikus putih jantan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Pemberian variasi dosis ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) pada semua kelompok dapat menurunkan tekanan darah tikus putih jantan yang diinduksi oleh kombinasi Prednison 1,5mg/200gBB dan NaCl 2,5%.
2. Pemberian ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) dosis 400mg/kgBB menunjukan dosis yang paling efektif dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan dengan kelompok uji lainnya.

5.2 Saran

Disarankan untuk penelitian selanjutnya meneliti aktivitas antihipertensi menggunakan fraksi aktif biji alpukat.

DAFTAR PUSTAKA

- Aditya J. J. 2016. Formulasi Mikrogranul Mukoadhesif Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana* Mill) Dengan Perbedaan Konsentrasi Carbopol. Skripsi. Bogor : Universitas Pakuan.
- Arukwe U, Amadi BA, Duru MKC, Agomuo EN, Adindu E. Chemical composition of *Persea americana* leaf, fruit and seed. *IJRRAS*. 2012;11(2).
- Atkinson RL. 1993. Introduction To Psychology 8 thEd. Harcourt BraceJavanovich. Inc. 222 -237
- Attia, D. M.A.M.Verhagen, and E. S. Stroes. 2001. Vitamin E alleviates renal injury, but not hypertension, during chronic nitric oxide synthase inhibition in rats. *J Am Soc Nephrol*. 12: 2585-2593.
- Badyal DK, Lata H, Dadhich AP. 2003. Animal Model of Hipertension And Effect of Drugs. *Indian J. of Pharmacology* (35);349-362.
- Bahru, Tassew & Tadele, Zinabwa & Ajebe, Eyasu. (2019). *A Review on Avocado Seed: Functionality, Composition, Antioxidant and Antimicrobial Properties*. *Chemical Science International Journal*. 27. 1-10. 10.9734/CSJI/2019/v27i230112.
- Balasuriya N, Rupasinghe. 2011. Plant Flavonoids as Angiostensin Converting Enzym Inhibitors in Regulation of Hypertension. *Functional Foods in Health and Disease* 1(5):172-188.
- Center Disease Control. 2012. *Centers for Disease Control and Prevention*. Atlanta: CDC Info
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Materia Medika Jilid IV*. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI, 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat Tradisional*, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan: Jakarta.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. 2012. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Dini.2011. *Aneka Manfaat Biji-Bijian*. Yogyakarta : Penerbit Gava Media. 11-12.

- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC Matzke GR, Wells BG, dan Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 6th Ed. 2005. United States: The McGraw-Hill Companies.
- Dipiro, JT., Wells, B.G., Schwinghammer, L.T. 2009. *Pharmacotherapy Handbook Seven Edition*. New York: Mc Graw-Hill Companies.p. 152-156.
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, dan Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 9th Ed. 2015 United States: The McGraw-Hill Companies.
- Elizabeth J. Corwin. 2009. *Buku Saku Patofisiologi Corwin*. Jakarta: Aditya Media.
- Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flauhault A. 2007. *Corticosteroid-Induced Adverse Events in Adult*. Paris: Hospital Saint Antoine.
- Feng M, Steven W, Yunyu Z, Martin B, Louis D, Keith D. 2008. Validation Of Volume-Pressure Recording Tail-Cuff Blood Pressure Measurements. *Am Journal Hypertens*. (21);1288-1291
- Ganiswara, S. G. 1995. *Farmakologi dan Terapi* Ed. IV. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Guyton AC, Hall JE. 1997. *Buku Ajar : Fisiologi Kedokteran Edisi 9*. Jakarta : EGC: 285-286.
- Harbone, JB. 1987. *Metode Fitokimia : Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Bandung : ITB.
- Hernani, Mono Rahardjo. 2006. *Tanaman Antioksidan*. Jakarta : Penebar Swadaya. p. 41-42.
- Katzung, B.G. Terjemahan A.W. Nugroho, etal. 2010. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi ke-10. Cetakan 2012. Jakarta: EGC.
- Katzung, BG. 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: EGC.
- Kemenkes RI. 2010. *Suplemen 1 Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia (Edisi II)*. Jakarta ; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Loizzo, M.R., Said, A., Tundis, R., Rashed, K., Statti, G.a., Hufiner, A., and Menchini, F., 2007, Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) by

Flavonoids Isolated From *Ailanthus excelsa* (Roxb) (Simaroubaceae), *Phytotherapy Research*, 21(1), 32-36.

Malkoff, J. 2005. *Non-Invasive Blood Pressure for Mice and Rats*. *Animal Lab News* (29);84-90.

Martha, Karnia. 2012. *Panduan Cerdas Mengatasi Hipertensi*. Yogyakarta:Araska. Hal 39.

Mycek, Mary J., 2001, *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2*. Jakarta; Widya Medika, 181-193

Nadila., F. 2014. Potensi Antihipertensi Ekstrak Buah Labu Siam Untuk Peengobatan Hipertensi. *Journal Majority*, Vol. 3. No. 7: Universitas Lampung

Nisa, U., Ulfa R, Enggar w., 2017 Aktivitas Ramuan Daun Salam, Herba Pegagan, Akar Alang-Alang dan Biji Pala pada Tikus Hipertensi yang Diinduksi Prednison dan Garam. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Vol 7. No 2

Ozula RI, Anaka ON, Okpo SO, Idogun SE. Acute and sub-acute toxicological assessment of the aqueous seed extract of *persea Americana* mill (Lauraceae) in rats. *Afr J Trad CAM*. 2009;6(4):573-8.

Padilla-Camberos, E., Martínez-Velázquez, M., Flores-Fernández, J. M., & Villanueva-Rodríguez, S. (2013). Acute toxicity and genotoxic activity of avocado seed extract (*Persea americana* Mill., c.v. Hass). *TheScientificWorldJournal*, 2013, 245828. <https://doi.org/10.1155/2013/2458>

Prabha, P. S., U. N. Das, R. Koratkar, P. S.Sagar, dan G. Ramesh. 1990. Free radical generation, lipid peroxidation and essential fatty acids in uncontrolled essential hypertension. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 41:27-33.

Plantamor, 2012, *Persea Americana*, <http://www.plantamor.com/index.php?plant=970>.

Perez-Vizcaino F1, Duarte J2, Jimenez R2, Santos-Buelga C3 and Osuna A4. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacological Reports* 2009; 61: 67–75.

Rahel, L. H. V., 2010, Uji Efek Antihipertensi Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*persea Americana* mill.) pada Tikus Putih Jantan yang Dibuat Hipertensi, *Skripsi*. Universitas Indonesia, Jakarta.

Redha, A. 2010. *Flavonoid : Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya dalam Sistem Biologis*. J Belian.

- Riyanti,sri;dkk.2012. *Farmakologi XI*. Jakarta Timur; Pilar utama mandiri.
- Sainani, G. S. and V. G. Maru. 2004. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension. *JAPI*. 52: 966-969
- Suhaidarwati,F. 2016. Uji Aktifitas Antihipertensi Ekstrak Etanol Umbi Lapis Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.) pada Hewan Coba Tikus (*rattus norvegicus*) Jantan. *Skripsi*. Makasar : Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Sulistiyowati, Y., 2006,Pengaruh Pemberian Likopen Terhadap Status Antioksidan (Vitamin c, Vitamin e, dan Gluthation Peroksidase Tikus Hiperkolesterolemik, Skripsi,Universitas Diponegoro.
- Sumanto, Agus. 2009. *Tetap Langsing dan Sehat dengan Terapi Diet*. Jakarta: Argo Media Pustaka.
- Talha, J., Priyanka, M., dan Akanksha, A., 2011, Hypertension and herbal plants,*International research journal of pharmacy*. Vol.2 (8).
- Tjay, Hoan T, Kirana R. 2010. *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Voight, R., 1994, *Buku Pengantar Teknologi Farmasi, 572-574*, Diterjemahkan oleh Soedani, N, Edisi V, Yogyakarta : Universitas Gadjah Mata.

Lampiran 1. Gambar Tumbuhan Biji Alpukat (*Persea americana* Mill), Buah Alpukat



Gambar 2. Tumbuhan Alpukat



Gambar 3. Buah Alpukat

Lampiran 2. Surat Identifikasi Tumbuhan Biji Alpukat (*Persea americana* Mill) dari Herbarium Universitas Andalas Padang

 **HERBARIUM UNIVERSITAS ANDALAS (ANDA)**
Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas Kampus Limau Manih Padang Sumbang
Indonesia 25163 Telp. +62-751-777427 ext. *811 e-mail: nas_herb@yahoo.com;
herbariumandaunand@gmail.com

Nomor : 221/K-ID/ANDA/VII/2020
Lampiran : -
Perihal : Hasil Identifikasi

Kepada yth,
Fradilla Fadlin
Di
Tempat

Dengan hormat,
Sehubungan dengan surat mengenai bantuan untuk "Identifikasi Tumbuhan" di Herbarium Universitas Andalas Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas, kami telah membantu mengidentifikasi tumbuhan yang dibawa, atas nama:

Nama : Fradilla Fadlin
No. BP : 1504196
Instansi : STIFI YP PADANG

Berikut ini diberikan hasil identifikasi yang dikeluarkan dari Herbarium Universitas Andalas.

No	Family	Spesies
1.	Lauraceae	<i>Persea americana</i> Mill.

Demikian surat ini dibuat untuk dapat digunakan seperlunya.

Padang, 8 Juli 2020
Kepala,

Dr. Nurainas
NIP. 196908141995122001



Lampiran 3. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMISI ETIK PENELITIAN

Alamat : Kampus Universitas Andalas Limau Manis Padang Sumatera Barat 25163
Telepon : +62 751 31746, Fax. : +62 751-32838, Dekan : +62 751-39844
Laman : <http://fk.unand.ac.id> e-mail : dekanat@fk.unand.ac.id

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL

No : 44 /UN.16.2/KEP-FK/2020

Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dalam upaya melindungi Hak Azazi dan Kesejahteraan Subjek Penelitian, telah melaksanakan pembahasan dan penilaian terhadap protokol penelitian dengan judul:

**UJI ANTIHIPERTENSI DARI EKSTRAK ETANOL BIJI ALPUKAT (*Persea Americana, Mill*)
PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

Nama Peneliti Utama : Fradilla Fadlin
Nama Institusi : Program Studi S1 Farmasi STIFI Perintis Padang

Protokol Penelitian tersebut dapat disetujui pelaksanaannya.

Dekan
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Dr. dr. Rika Susanti, SpF.M (K)
NIP 197607312002122002

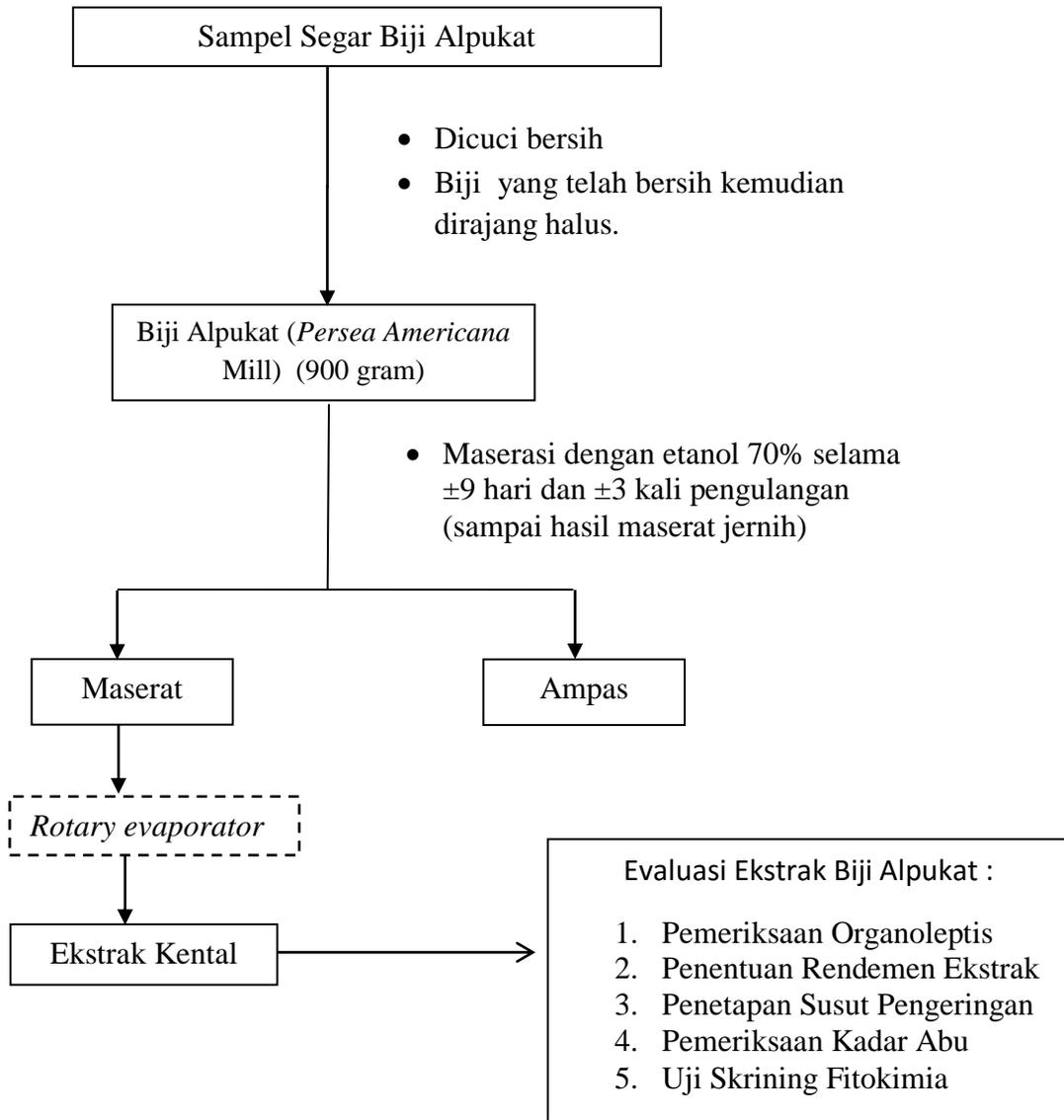
Padang, 14 Agustus 2020
Ketua Komisi Etik Penelitian
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Dr. dr. Yuliarni Syafrita, SpS (K)
NIP 196407081991032001

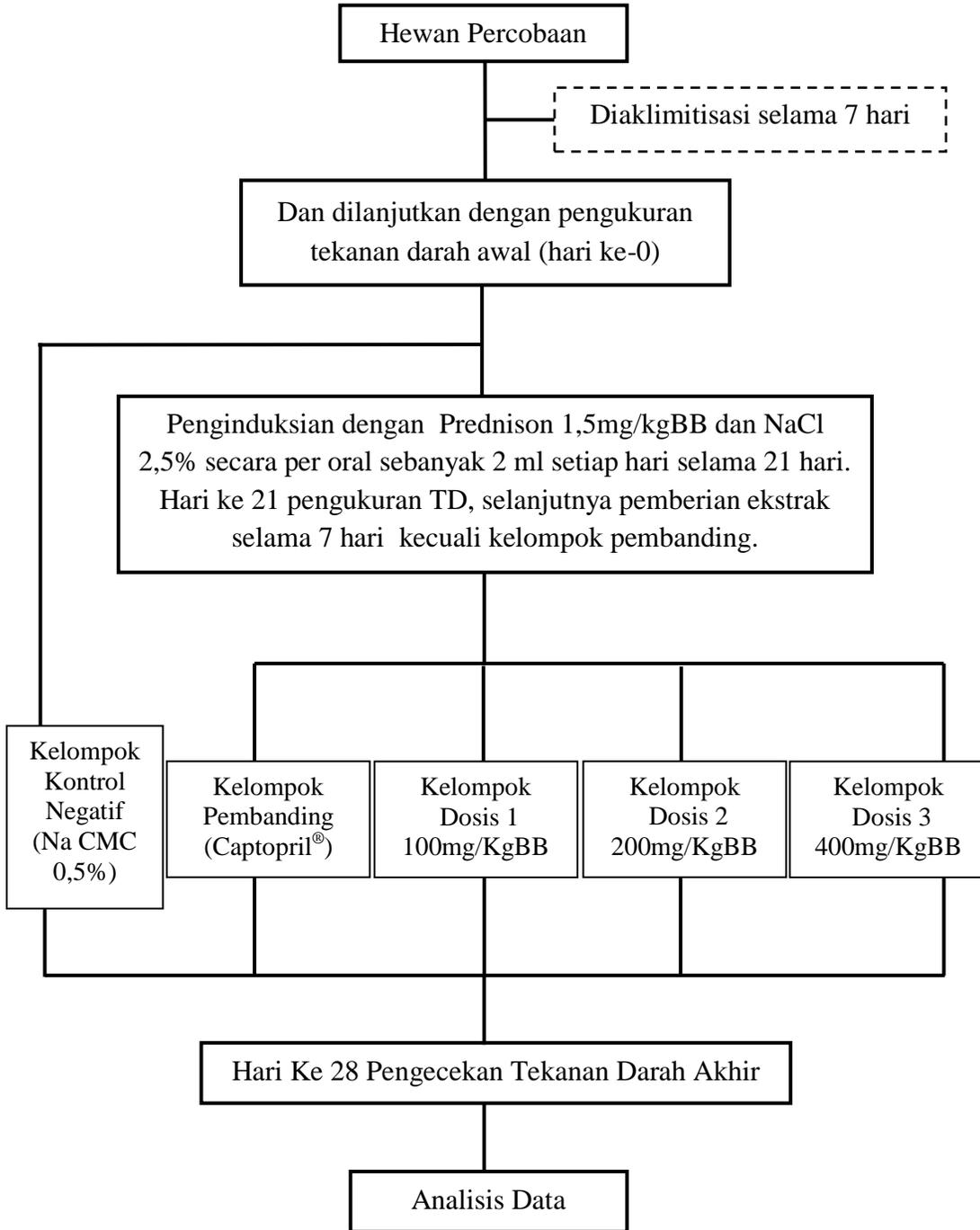
Ethical Approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan
Peneliti berkewajiban :

1. Menjaga kerahasiaan identitas subjek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical approval* dan surat izin penelitian harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti ditengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik *informed consent* dan surat izin penelitian

Lampiran 4. Skema Kerja Pembuatan Ekstrak



Lampiran 4. (lanjutan)



Lampiran 5. Gambar Alat *Non Invasive Blood Pressure* (NIBP)



**Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Etanol Biji Alpukat
(*Persea americana* Mill)**

Tabel 2. Hasil penentuan organoleptis ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill)

No.	Pemeriksaan	Pengamatan
1.	Bentuk	Kental
2.	Warna	Coklat kehitaman
3.	Bau	Khas
4.	Rasa	Pahit

Tabel 3. Rendemen ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill)

Berat sampel kering (g)	Berat ekstrak kental (g)	Rendemen (%)
900	144,82	16,9%

Perhitungan Rendemen Ekstrak (sampel kering) :

$$\begin{aligned} \% \text{ Rendemen} &= \frac{\text{Berat ekstrak kental (g)}}{\text{Berat simplisia (g)}} \times 100 \% \\ &= \frac{144,82 \text{ g}}{900 \text{ g}} \times 100\% = 16,9 \% \end{aligned}$$

Tabel 4. Hasil pemeriksaan susut pengeringan ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill)

Berat krus kosong (A)	Krus + ekstrak sebelum di oven (B)	Krus + ekstrak setelah di oven (C)	Susut pengeringan (%)
37,3051 g	38,4061 g	38,4170 g	8,4 %
Rata-Rata			8,4 %

Perhitungan Persentase Susut Pengeringan :

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Susut pengeringan} &= \frac{(B-A) - (C-A)}{(B-A)} \times 100\% \\
 &= \frac{(38,4061 \text{ g} - 37,3051 \text{ g}) - (38,4170 \text{ g} - 37,3051 \text{ g})}{(38,4061 \text{ g} - 37,3051 \text{ g})} \times 100\% \\
 &= 8,4 \%
 \end{aligned}$$

Tabel 5. Hasil pemeriksaan kadar abu ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill)

Berat krus kosong (A)	Berat krus + ekstrak sebelum pemijaran (B)	Berat krus + ekstrak setelah di pemijaran (C)	Kadar abu (%)
38,4945 g	40,4969 g	38, 5786 g	4,19 %
Rata-Rata			4,19 %

Contoh perhitungan Penentuan Kadar Abu :

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Kadar abu} &= \frac{(C-A)}{(B-A)} \times 100\% \\
 &= \frac{(38,5786 \text{ g} - 38,4945 \text{ g})}{(40,4969 \text{ g} - 38,4945 \text{ g})} \times 100\% \\
 &= 4,19 \%
 \end{aligned}$$

Tabel 6. Hasil identifikasi fitokimia ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill)

No.	Kandungan Kimia	Pereaksi	Hasil	Keterangan
1.	Flavonoid	Mg/HCl(p)	Terbentuk warna jingga-orange pekat	+
2.	Alkaloid	Mayer	Ada kabut hingga gumpalan putih	+
3.	Saponin	Aquadest	Terbentuk busa (tahan 15 menit)	+
4.	Fenolik	FeCl ₃	Terbentuk warna biru	+
5.	Terpenoid/Steroid	Anhidratasetat/ H ₂ SO ₄	Terbentuk warna merah	+/+

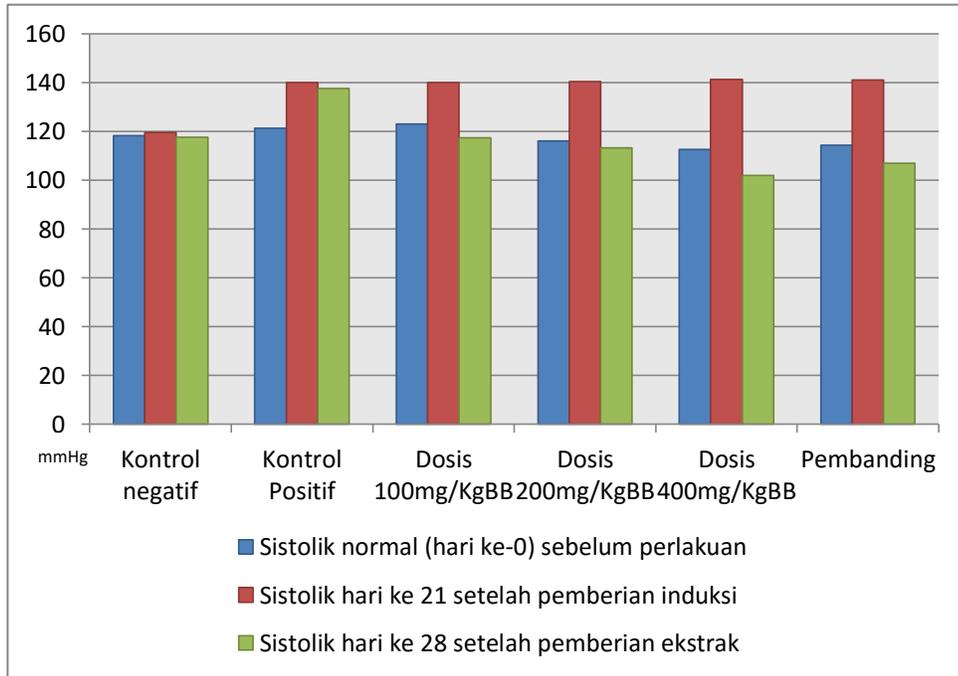
Keterangan : (+) = Bereaksi (membentuk warna/endapan)

(--) = Tidak bereaksi

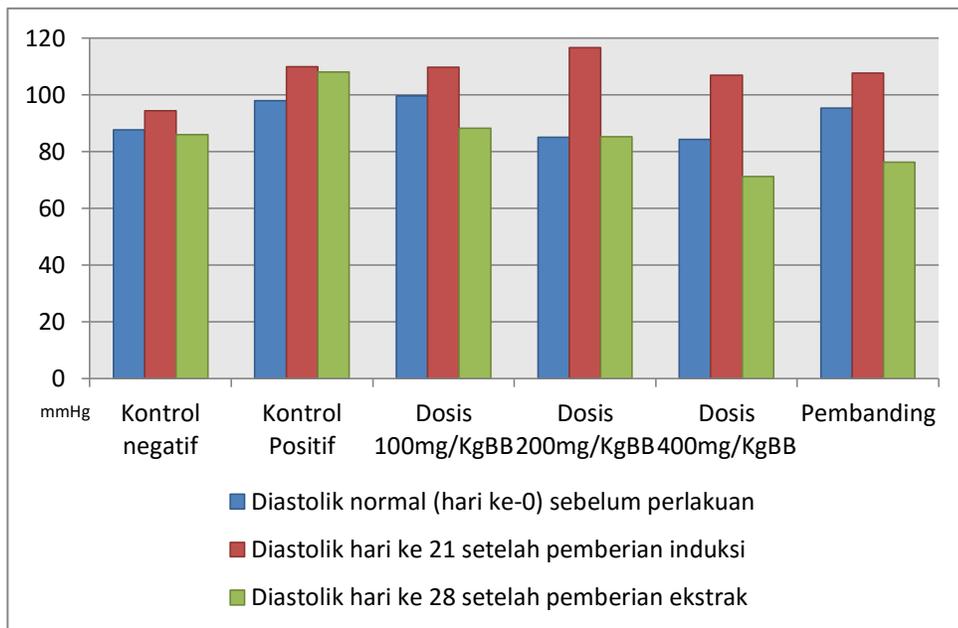
Lampiran 7. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Tikus Putih Jantan

Kelompok	Hewan percobaan	Hasil Pengukuran					
		Normal (mmHg) (hari ke-0)		Setelah induksi (mmHg) (hari ke-21)		Setelah pemberian ekstrak (mmHg) (hari ke-28)	
		Sistolik	Diastolik	Sistolik	Diastolik	Sistolik	Diastolik
kontrol negatif	1	121	94	*118	*103	*119	*100
	2	118	71	*117	*101	*118	*86
	3	116	98	*124	*79	*116	*72
Rata-rata		118,33	87,67	*119,67	*94,33	*117,67	*86
kontrol positif	1	115	97	137	113	*140	*109
	2	118	92	140	113	*131	*101
	3	131	105	143	104	*142	*114
Rata-rata		121,33	98	140	110	*137,67	*108
Dosis 100 mg/KgBB	1	137	113	147	107	117	86
	2	114	97	131	115	115	97
	3	118	89	142	107	120	82
Rata-rata		123	99,67	140	109,67	117,33	88,33
Dosis 200 mg/KgBB	1	118	92	137	115	118	81
	2	117	66	144	126	107	83
	3	113	97	140	109	115	92
Rata-rata		116	85	140,33	116,67	113,33	85,33
Dosis 400 mg/KgBB	1	115	87	146	96	74	64
	2	114	87	136	106	116	72
	3	109	79	142	119	116	78
Rata-rata		112,67	84,33	141,33	107	102	71,33
Pembanding	1	120	101	136	90	*110	*69
	2	112	95	144	117	*107	*80
	3	111	90	143	116	*104	*80
Rata-rata		114,33	95,33	141	107,67	*107	*76,33

Lampiran 7. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Tikus Putih Jantan



Gambar 5. Diagram nilai rata-rata tekanan darah sistolik tikus putih jantan



Gambar 6. Diagram nilai rata-rata tekanan darah diastolik tikus putih jantan

Lampiran 7. (lanjutan)

Tabel 7. Persentase penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus putih jantan setelah pemberian penginduksi kombinasi Prednison 1,5 mg/200gBB dan NaCl 2,5% dengan sediaan uji.

NO	Kelompok	Tikus	% Penurunan (↓) Tekanan Darah	
			Sistolik	Diastolik
1	Dosis 100mg/kgBB	1	20,94%	18,69%
		2	12,21%	29,56%
		3	15,49%	23,36%
	Rata-rata		16,21%	23,87%
2	Dosis 200mg/kgBB	1	13,86%	29,56%
		2	25,69%	34,12%
		3	17,85%	15,59%
	Rata-rata		19,13%	26,42%
3	Dosis 400mg/kgBB	1	49,31%	33,33%
		2	14,70%	32,07%
		3	18,30%	34,45%
	Rata-rata		27,43%	33,28%
4	Pembanding Captopril	1	19,11%	23,33%
		2	25,69%	31,62%
		3	27,27%	31,03%
	Rata-rata		24,02%	28,66%

Contoh Perhitungan Persentase Penurunan Tekanan Darah

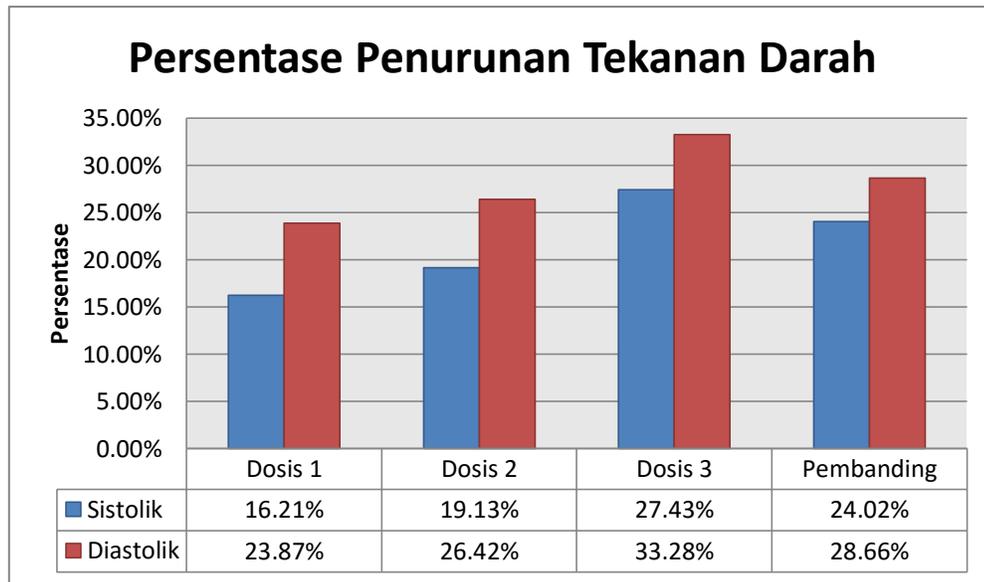
$$\% \text{ penurunan tekanan darah} = \frac{\text{TD (hari ke - 21)} - \text{TD (hari ke - 28)}}{\text{TD (hari ke - 21)}} \times 100 \%$$

* TD = Tekanan darah

Contoh pada tikus 1 kelompok dosis 200mg/KgBB :

$$\text{Sistolik} = \frac{137 - 118}{137} \times 100 = 13,86\%$$

$$\text{Diastolik} = \frac{115 - 81}{115} \times 100 = 29,56\%$$



Gambar 7. Diagram persentase penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik tikus putih jantan

Lampiran 8 . Perhitungan Statistik Analisis Varian (ANOVA) Satu Arah

Tabel 8. Hasil analisa statistic ANOVA satu arah terhadap pengukuran tekanan darah sistolik dengan efek pemberian ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) pada tikus hipertensi yang dilanjutkan dengan uji berjarak DUNCAN.

Descriptives

Hasil Sistolik	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol Negatif	3	117,67	1,528	,882
Kontrol Positif	3	137,67	5,859	3,383
Dosis 100mg/KgBB	3	117,33	2,517	1,453
Dosis 200mg/KgBB	3	113,33	5,686	3,283
Dosis 400mg/KgBB	3	102,00	24,249	14,000
Pembanding	3	107,00	3,000	1,732
Total	18	115,83	14,589	3,439

Test of Homogeneity of Variances

Hasil

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
9,875	5	12	,001

ANOVA

Hasil

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2273,833	5	454,767	4,058	,022
Within Groups	1344,667	12	112,056		
Total	3618,500	17			

Hasil

Duncan^a

Sistolik	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Dosis 400mg/KgBB	3	102,00	
Pembanding	3	107,00	
Dosis 200mg/KgBB	3	113,33	
Dosis 100mg/KgBB	3	117,33	
Kontrol Negatif	3	117,67	
Kontrol Positif	3		137,67
Sig.		,124	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Tabel 9 . Hasil analisa statistik ANOVA satu arah terhadap pengukuran tekanan darah diastolik dengan efek pemberian ekstrak etanol biji alpukat (*Persea americana* Mill) pada tikus hipertensi yang dilanjutkan dengan uji berjarak DUNCAN.

Descriptives

Hasil Diastolik	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol Negatif	3	86,00	14,000	8,083
Kontrol Positif	3	108,00	6,557	3,786
Dosis 100mg/kgBB	3	88,33	7,767	4,485
Dosis 200mg/KgBB	3	85,33	5,859	3,383
Dosis 400mg/KgBB	3	71,33	7,024	4,055
Pembanding	3	76,33	6,351	3,667
Total	18	85,89	13,809	3,255

Test of Homogeneity of Variances

Hasil

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,569	5	12	,723

ANOVA

Hasil

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2395,111	5	479,022	6,789	,003
Within Groups	846,667	12	70,556		
Total	3241,778	17			

Hasil

Duncan^a

Diastolik	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Dosis 400mg/KgBB	3	71,33		
Pembanding	3	76,33	76,33	
Dosis 200mg/KgBB	3	85,33	85,33	
Kontrol Negatif	3	86,00	86,00	
Dosis 100mg/KgBB	3		88,33	
Kontrol Positif	3			108,00
Sig.		,070	,130	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.