

**PENGARUH PEMBERIAN ASETOSAL DAN  
KOMBINASINYA DENGAN KAPTOPRIL TERHADAP  
KADAR ELEKTROLIT SERUM DARAH PADA  
TIKUS PUTIH JANTAN**

**SKRIPSI**



**Oleh:**

**WINDA TRIANDINI**  
**NIM : 1704027**

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

## **PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Winda Triandini  
NIM : 1704027  
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Asetosal Dan Kombinasinya  
Dengan Kaptopril Terhadap Kadar Elektrolit  
Serum Darah Pada Tikus Putih Jantan

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, terhindar dari unsur plagiarisme, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya
2. Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut ke Universitas PerintisIndonesia untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan akademis

Padang, 04 Maret 2021

Winda Triandini

## **Lembar Pengesahan Skripsi**

Dengan ini dinyatakan bahwa :

Nama : Winda Triandini  
NIM : 1704027  
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Asetosal Dan  
Kombinasinya Dengan Kaptopril Terhadap  
Kadar Elektrolit Serum Darah Pada Tikus Putih  
Jantan

Telah diuji dan disetujui skripsinya sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) melalui ujian sarjana yang diadakan pada tanggal 04 Maret 2021 berdasarkan ketentuan yang berlaku.

### **Ketua Sidang**

**apt. Revi Yenti, M.Si**

**Pembimbing I**

**Anggota Penguji I**

**Dr.apt. Suhatri, M.S**

**Prof.Dr. Hazli Nurdin M.Sc**

**Pembimbing II**

**Anggota Penguji II**

**apt.Lola Azyenela, M.Farm**

**apt. Dedi Noviandi, M.Farm**

**Mengetahui :  
Ketua Program Studi S1 Farmasi**

**apt. Revi Yenti, M.Si**

## PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan maka apabila telah selesai(dari suatu urusan) kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanlah hendaknya kamu berharap (Qs. Alam Nasyrah: 7,9).

Alhamdulillahrabbi Alamin.....

Sebuah perjalanan telah ku tempuh dengan izinmu ya Allah

Atas ridho dan rahmatMu ya Allah ....

Sebuah langkah usai sudah satu cita telah ku gapai Namun ....

Itu bukan akhir dari perjalanan Melainkan awal dari satu perjuangan....

Walau terkadang tersandung dan terjatuh

Tak menyurutkan semangatku sedikitpun

Aku percaya janji Allah pasti

Sesesulit apapun itu.....

Karena tidak ada yang berharga didunia ini

Selain senyum bangga dibibir orang tua ku

Ayah ku ( Drs. Julalen Hamidi) dan Ibu ku (Rosmeri Am,Keb) yang

winda sayangi, terima kasih winda ucapkan atas doa yang tiada

hentinya, air mata di setiap sujud dan tetesan keringat...

uun ku dan abang ku terimakasih untuk kesabaran dan keiklasannya...

kini telah winda gapai sebuah cita-cita yang akan winda persembahkan

untuk ayahku, ibuku, uun ku, dan abang ku yang sangat winda sayangi.....

Terima kasih atas segala kasih sayang serta dukungan yang

engkau berikan kepada winda. Engkau...menjadikan winda

kuat disetiap langkah winda

Terima kasih semua dosen, Analis, dan semua karyawan atas ilmu dan

keiklasannya dalam membantu study winda . Teristimewa kepada ibu Dr.apr.

Suharti, M.S dan ibu apr. Lola Azyenela , M.Farm selaku pembimbing winda,

yang mau membimbing dalam menyelesaikan skripsi ini. Serta bapak apr.

Irwandi, M.farm selaku pembimbing akademik , yang sudah memberikan

bimbingan dan arahan kepada winda.

Terima kasih untuk sahabat-sahabatku yaitu Nisa, Sri, Amisyah, kak nia,

kak melan, kak diza, hikmah, wahda dan juga untuk rekan-rekan farmasi

2017 terima kasih atas semuanya . semoga kita semua dapat meraih

mimpi kita Amin....

By: Winda Triandini, S.farm

## KATA PENGANTAR



Syukur Alhamdulillah penulis ucapkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis telah dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “ **PENGARUH PEMBERIAN ASETOSAL DAN KOMBINASINYA DENGAN KAPTOPRIL TERHADAP KADAR ELEKTROLIT SERUM DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN** ”. Skripsi ini dimaksudkan sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan program pendidikan strata satu pada Universitas Perintis Indonesia.

Dalam menyelesaikan pendidikan dan penulisan skripsi ini penulis tidak terlepas dari do'a dan bantuan oleh semua pihak, dan pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Prof. Dr. apt. Elfi Sahlan Ben selaku Rektor Universitas Perintis Indonesia.
2. Ibu Dr. apt. Eka Fitrianda, M.Farm selaku Dekan di Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia.
3. Ibu apt. Revi Yenti, M.Si selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Perintis Indonesia.
4. Ibu Dr. apt. Suhatri, M.S selaku pembimbing 1 dan ibu apt. Lola Azyenela, M.Farm pembimbing II yang tanpa lelah memberikan bimbingan, motivasi, arahan, masukan, saran dan kritiknya selama pengerjaan skripsi ini.

5. Bapak apt. Irwandi, M.Farm selaku penasehat akademik yang telah memberikan dukungan dan membimbing kepada penulis selama di universitas perintis indonesia
6. Bapak/Ibu dosen yang telah mendidik dan mencurahkan ilmu selama ini kepada penulis dan Staf karyawan/karyawati serta Analis Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia. Akhir kata penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan menjadi bahan masukan dalam dunia pendidikan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan tidak terlepas dari kekurangan baik dari isi maupun penulisan. Dengan penuh kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dalam menyempurnakan skripsi ini.

Padang, 04 Maret 2021

Hormat saya

Penulis

## ABSTRAK

Kombinasi asetosal dengan kaptopril sering digunakan pada orang penyakit gagal jantung. Asetosal menyebabkan peningkatan ekresi  $\text{Na}^+$ . Penggunaan jangka panjang menyebabkan kehilangan  $\text{K}^+$ . Kaptopril menyebabkan ekresi  $\text{Na}^+$  dan retensi  $\text{K}^+$  dan cenderung terjadinya hiperkalemia. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian asetosal dan kombinasi asetosal dengan kaptopril terhadap keseimbangan  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$ . Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus sebanyak 7 kelompok yang masing masing terdiri dari 3 ekor . Kelompok 1 dan 2 diberikan dosis asetosal 7,2 dan 13,5 mg/kgBB, kelompok 3 diberikan asetosal 7,2 dan kaptopril 0,45 mg/KgBB, kelompok 4 diberikan asetosal 7,2 dan kaptopril 0,9 mg/KgBB, kelompok 5 diberikan asetosal 13,5 dan kaptopril 0,45 mg/KgBB, kelompok 6 diberikan asetosal 13,5 dan kaptopril 0,9 mg/KgBB dan kelompok terakhir diberikan suspensi Na CMC sebagai kontrol negatif. Sediaan uji diberikan selama 28 hari. Parameter yang diuji adalah kadar  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$ . Pengamatan dilakukan pada hari ke 0, 15, 28. Pengujian  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  menggunakan metode spektrofotometri serapan atom. Data diolah menggunakan program SPSS ANOVA 2 arah. Didapatkan hasil kadar natrium terdapat pengaruh bermakna pada variasi dosis dan lama pemberian ( $p < 0,005$ ) sedangkan kalium terdapat perubahan bermakna pada lama pemberian ( $P < 0,005$ ). Setelah dilanjutkan uji *benferroni* pada kadar  $\text{Na}^+$  terdapat pengaruh pada pemberian dosis asetosal sebesar 7,2 mg/kgBB meyebabkan peningkatan  $\text{Na}^+$  sedangkan pemberian kombinasi asetosal dengan kaptopril menyebabkan peningkatan kadar  $\text{Na}^+$  pada pemberian asetosal 7,2 mg/kgBB dan kaptopril 0,45 mg/kg/BB dan pada pemberian dosis asetosal 0,72 mg/kgBB dengan kaptopril 0,9 mg/kgBB serta dilakukan uji Duncan pada kadar  $\text{K}^+$  terjadi penurunan kadar  $\text{K}^+$  pada pemberian asetosal maupun kombinasinya dengan kaptopril dibandingkan terhadap kontrol.

**Kata kunci:** *Asetosal, kaptopril, serum, elektrolit*

## ABSTRACT

The combination of acetosal with captopril is often used in people with heart failure. Acetosal causes increased  $\text{Na}^+$  excretion. Long-term use causes  $\text{K}^+$  loss. Captopril causes  $\text{Na}^+$  excretion and  $\text{K}^+$  retention and is prone to hyperkalemia. This study aims to determine the effect of acetosal and acetosal combination with captopril on  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  balance. The experimental animals used were rats as many as 7 groups, each consisting of 3 tails. Group 1 and 2 were given acetosal doses of 7.2 and 13.5 mg / kgBW, group 3 was given acetosal 7.2 and captopril 0.45 mg / KgBB, group 4 was given acetosal 7.2 and captopril 0.9 mg / KgBB, group 5 was given acetosal 13.5 and captopril 0.45 mg / KgBB, group 6 was given acetosal 13.5 and captopril 0.9 mg / KgBB and the last group was given Na CMC suspension as negative control. The test preparation was given for 28 days. The parameters tested were levels of  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ . Observations were made on days 0, 15, 28. Tests for  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  used atomic absorption spectrophotometric methods. The data were processed using the 2-way SPSS ANOVA program. The results showed that sodium levels had a significant effect on the variation in dose and duration of administration ( $p < 0.005$ ), while there was a significant change in potassium in the duration of administration ( $P < 0.005$ ). After continuing the benferroni test at  $\text{N}^+$  levels there was an effect on the administration of acetosal doses of 7.2 mg / kgBW which caused an increase in  $\text{Na}^+$ , while the combination of acetosal and captopril caused an increase in  $\text{Na}^+$  levels giving acetosal 7.2 mg / kgBW and captopril 0.45 mg / kg / BW and the dose of acetosal was 0.72 mg / kgBW with captopril 0.9 mg / kgBW and the Duncan test was carried out on  $\text{K}^+$  levels, there was a decrease in  $\text{K}^+$  levels in the administration of acetosal and its combination with captopril compared to the control.

**Key words:** *acetosal, captopril, serum, Electrolyte*



## DAFTAR ISI

<b>PERNYATAAN ORISINALITAS PENYERAHAN HAK CIPTA.....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI.....</b>	<b>..ii</b>
<b>PERSEMBAHAN.....</b>	<b>..iii</b>
<b>KATAPENGANTAR .....</b>	<b>.iv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTARGAMBAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xii</b>
<b>BAB1.PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Asam Arakidonat.....	5
2.2 Obat Antitrombotik.....	6
2.2.1 Antikoagulan.....	6
2.2.2 Anti Trombolitik .....	7
2.2.3 Anti Agregasi Trombosit.....	8
2.3 Asetosal.....	8
2.4 Sistem Renin Angiotensin Aldoteron (SRAA).....	11
2.6 Penghambat Angiotensin-Converting Enzyme (ACE-Inhibitor)....	12
2.5 kaptopril.....	13
2.6 Terapi Kombinasi Obat Asetosal dan Kaptopril.....	15
2.7 Elektrolit.....	16
2.6.1 Natrium.....	16
2.6.2 Kalium.....	20
2.9 Destruksi.....	24
2.9.1 Destruksi Basah.....	24
2.9.2 Destruksi Kering.....	24
2.10 Spektrofotometer Serapan Atom.....	26
<b>BAB III. METODA PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	31
3.2 Alat, Bahan Dan Hewan Uji.....	31
3.2.1 Alat.....	31
3.2.2 Bahan.....	31
3.2.3 Hewan uji.....	32
3.3 Prosedur Penelitian.....	32
3.3.1 Penyiapan hewan uji.....	32
3.3.2 Perencanaan dosis.....	32
3.3.3 Pembuatan suspensi .....	33
3.3.4 Perlakuan pada hewan.....	35
3.3.5 Teknik pengambilan darah.....	35

3.3.6	Preparasi serum darah.....	36
3.3.7	Pengukuran elektrolit darah.....	36
3.4	Metode Pengolahan Data.....	38
<b>BAB IV.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>38</b>
4.1	Hasil .....	39
4.2	Pembahasan.....	42
<b>BAB V.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>51</b>
5.1	Kesimpulan.....	51
5.2	Saran.....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>52</b>
<b>LAMPIRAN</b>		

## Daftar Tabel

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Nilai Rujukan Kadar Natrium (Scott, 2006) .....	17
2. Nilai Rujukan Kadar Kalium (Scott, 2006; Reilly, 2007) .....	21
3. Perencanaan Dosis dan Pengelompokan Hewan .....	33
4. Data Kadar Natrium Serum Darah.....	40
5. Data Kadar Kalium Serum Darah.....	40
6. Hasil Pengukuran Absorban Larutan Standar Natrium $\lambda = 589,6 \text{ nm}$ .....	63
7. Hasil Pengukuran Absorban Larutan Standar Natrium $\lambda = 769,9 \text{ nm}$ .....	64
8. Perhitungan Persamaan Regresi Larutan Baku Standar Natrium Pada Lampu Katoda Dengan Panjang Gelombang $\lambda = 589,6 \text{ nm}$ .....	65
9. Perhitungan Persamaan Regresi Larutan Baku Standar Natrium Pada Lampu Katoda Dengan Panjang Gelombang $\lambda = 589,6 \text{ nm}$ .....	67
10. Konsentrasi Kadar Natrium Dan Kalium Keseluruhan .....	69
11. Tabel Persentase Perbandingan kadar Natrium pada hari 0, 14, 28.....	70
12. Tabel Persentase Perbandingan kadar Kalim pada hari 0, 14, 28.....	71

## Daftar Gambar

Gambar	Halaman
1. Metabolisme Asam Arakidonat (Astuti, 2010).....	5
2. Struktur Kimia Umum Asetosal (Dirjen Pom, 1995) .....	8
3. Mekanisme Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (Sherwood, 20012) .....	12
4. Struktur Kimia Umum Kaptopril (Dirjen Pom, 1995).....	11
5. Skema Umum Komponen Pada Alat SSA (Haswell, 1991).....	27
6. Kurva Kalibrasi Larutan Standar Natrium $\lambda = 589,6 \text{ nm}$ .....	63
7. Kurva Kalibrasi Larutan Standar Natrium $\lambda = 769,9 \text{ nm}$ .....	64
8. Diagram Kadar Natrium (Meq/L).....	68
9. Diagram Kadar Kalium (Meq/L).....	68
10. Sediaan Suspensi Yang Diberikan Kepada Tikus.....	78
11. Pengambilan Darah Secara Sinus Orbital.....	78
12. Serum Darah Tikus.....	79
13. Instrument Ass.....	79

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Prosedur Penelitian .....	57
2. Ethical Clearance .....	58
3. Perhitungan Dosis .....	59
4. Perhitungan Pembuatan Larutan Standar $\text{NaNO}_3$ dan $\text{KNO}_3$ .....	61
5. Hasil Pengukuran Larutan Standar Natrium dan Kalium.....	63
6. Diagram Kadar Elektrolit Rata-Rata Natrium dan Kalium.....	72
7. Perhitungan Statistika Analisa Variasi (ANOVA) Dua Arah, Uji Duncan Dan Bonferroni Dengan Program SSPS (V23.0) .....	73
8. Table Hasil Anova dua arah, Uji Duncan dan Bonferroni Elektrolit Natrium Serum Darah Tikus Pada Hari Ke 0,15 Dan 28.....	73
9. Table Hasil Anova dua arah, Uji Duncan dan Bonferroni Elektrolit Kalium Serum Darah Tikus Pada Hari Ke 0,15 Dan 28.....	76
10. Dokumen Penelitian .....	78

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Penyakit jantung masih menjadi penyebab kematian terbesar di dunia, termasuk di Indonesia. Menurut World Health Organization (WHO) memperkirakan 23,6 juta orang akan meninggal pada tahun 2030. Jumlah tersebut hampir dua kali lipat dari jumlah orang yang meninggal karena penyakit jantung pada tahun 2008 yang saat itu diperkirakan berjumlah 17,3 juta orang. Salah satu jenis penyakit jantung yang merupakan penyebab kematian utama di dunia adalah gagal jantung (Heart failure) (Sulistiyowatiningsih dkk, 2016) .

Gagal jantung (Heart Failure) merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia (Roger, 2013). Prevalensi gagal jantung di Asia Tenggara mencapai 3 kali lipat jika dibandingkan dengan negara Eropa 4.5–6.7% dan Amerika 0.5–2% (Lam, 2015). Di Indonesia, data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 menunjukkan prevalensi gagal jantung sebesar 0,3% atau diperkirakan sekitar 530.068 orang (Prihatiningsih dkk, 2018).

Gagal jantung adalah suatu sindrom klinik yang kompleks akibat kelainan struktural dan fungsional jantung yang mengganggu kemampuan ventrikel untuk diisi dengan darah atau untuk mengeluarkan darah (Guniswara, 2016). Pasien gagal jantung pada umumnya sudah mengalami penurunan fungsi organ dan sudah mengalami komplikasi sehingga membutuhkan beberapa obat yang dipakai secara bersamaan (Sulistiyowatiningsih dkk, 2016). Diantara obat yang sering digunakan adalah kombinasi asetosal dan kaptopril .

Kaptopril adalah obat golongan ACE Inhibitor yang pertama ditemukan (Guniswara, 2016). Kaptopril lebih banyak digunakan di Indonesia dibandingkan obat ACE-Inhibitor lainnya karena memiliki harga yang murah (Prasetyo, dkk.2015). Kaptopril bekerja dengan menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II yang mengakibatkan berkurangnya produksi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi secara langsung pada pembuluh darah, dan tekanan darah akan menurun. Selain itu juga terjadinya penurunan sekresi aldosteron di korteks adrenal mengakibatkan terjadinya ekskresi air dan natrium, sedangkan kalium mengalami retensi sehingga timbulnya tendensi terjadinya hiperkalemia (Guniswara, 2016). Retensi  $K^+$  yang berlebih akan ditemukan pada pasien yang menggunakan obat-obat lain yang menurunkan ekskresi  $K^+$ . Selain itu juga kaptopril menyebabkan natriuresis akibat hasil peningkatan hemodinamika ginjal, penurunan stimulus terhadap aldosterone oleh angiotensin II dan pengurangan efek langsung angiotensin II pada ginjal (Gilman, 2011).

Penggunaan obat antitrombotik mengalami peningkatan seiring bertambahnya angka kejadian penyakit kardiovaskuler di dunia. Penggunaan antitrombotik dapat menurunkan angka kejadian tromboemboli pada pasien yang memiliki faktor risiko, namun juga meningkatkan risiko perdarahan (Suseno, 2018). Antitrombotik adalah obat yang dapat menghambat terjadinya agregasi trombosit sehingga terhambatnya pembentukan trombus pada pembuluh darah. Beberapa obat yang termasuk golongan ini adalah asetosal (Wayan dkk, 2018).

Pemakaian asetosal dapat menimbulkan efek samping yaitu terhadap gangguan keseimbangan asam basa dimana dapat menimbulkan efek samping, yaitu ketika terjadinya penurunan  $pCO_2$  plasma rendah, menyebabkan penurunan

reabsorpsi bikarbonat di tubulus ginjal dan peningkatan ekskresi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dan air di ginjal. Selain itu pada penggunaan dosis tinggi asetosal dalam jangka panjang juga menyebabkan kehilangan  $\text{K}^+$  akibat faktor ekstra ginjal dan ginjal. Asetosal juga dapat menyebabkan retensi garam dan air serta juga penurunan fungsi ginjal secara akut (Gilman, 2011). Kemungkinan interaksi juga tergantung pada keadaan penyakit dan tingkat keparahannya. Pada pasien gagal ginjal yang menggunakan kombinasi asetosal dengan kaptopril tergantung pada status natrium dan renin plasma, dan oleh karena itu efek yang terjadi tidak pada semua pasien (Baxter, 1981).

Oleh karena adanya efek samping penggunaan kaptopril yang dapat menurunkan  $\text{Na}^+$  dan meningkatkan  $\text{K}^+$  sedangkan penggunaan asetosal dapat meningkatkan  $\text{Na}^+$  dan menurunkan  $\text{K}^+$ , maka peneliti tertarik untuk meneliti kadar elektrolit yaitu  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  yang ada di dalam serum darah tikus putih jantan yang diberikan asetosal dan kombinasi asetosal dengan kaptopril menggunakan metode AAS (*Atomic Absorption Spectrofotometer*).

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah pemberian obat asetosal mempengaruhi kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus jantan?
2. Apakah pemberian kombinasi asetosal dan kaptopril mempengaruhi kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus jantan?
3. Apakah lama pemberian kombinasi asetosal dan kaptopril mempengaruhi kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus jantan?



### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui apakah pemberian obat asetosal mempengaruhi kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus jantan.
2. Mengetahui apakah pemberian kombinasi asetosal dan kaptopril mempengaruhi kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus.
3. Mengetahui apakah lama pemberian kombinasi asetosal dan kaptopril mempengaruhi kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian obat asetosal mempengaruhi kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus jantan.
2. Memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian kombinasi asetosal dan kaptopril terhadap kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus jantan.
3. Memberikan informasi mengenai lama pemberian kombinasi asetosal dan kaptopril terhadap kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada serum darah tikus jantan.

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

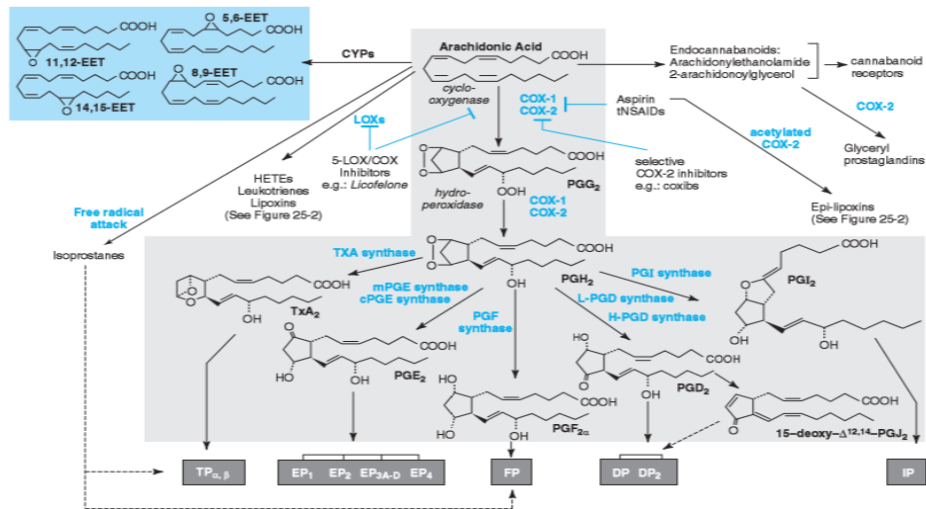
### **2.1 Asam Arakidonat**

Asam arakidonat adalah asam lemak tak jenuh berkarbon 20. Asam arakidonat adalah salah satu asam lemak polioenol yang paling banyak dalam tubuh mamalia. Asam arakidonat umumnya ditemukan terikat pada membran fosfolipid sel. Melalui jalur arakidonat, asam arakidonat dapat diubah menjadi prostanoïd. Tahap pertama dalam jalur arakidonat adalah pelepasan asam arakidonat dari membran fosfolipid oleh enzim fosfolipas A2. Asam arakidonat kemudian diubah menjadi eikosanoid melalui tiga jalur yakni siklooksigenase (COX), lipoksigenase (LOX), dan sitokrom P-450 (cyt P-450) (Sudewa, 2017).

COX (Prostaglandin G/H sintase; Prostaglandin endoperoksida H sintase; EC 1.14.99.1) adalah enzim homodimer yang mengkatalis dua langkah pertama dalam biosintesis prostaglandin. Enzim COX memiliki dua isoform, yakni isoenzim COX-1 dan COX-2. COX memiliki dua tempat aktif, yakni tempat aktif siklooksigenase dan tempat aktif peroksidase. COX-1 diproduksi oleh sebagian besar jenis sel dalam tubuh. Enzim COX-2 bersifat unik karena memiliki sensitivitas lebih tinggi terhadap hidroperoksida dibanding COX-1 sehingga mampu bekerja pada konsentrasi asam arakidonat yang lebih rendah dibanding COX-1 (Sudewa, 2017).

Peran fisiologis COX-1 sebagai agregasi platelet. Platelet merupakan vesikel sel tak berinti yang akan beragregasi membentuk bekuan darah ketika terjadi kerusakan pembuluh darah. Platelet dapat menghasilkan tromboksan A2 (TXA2) menggunakan substrat asam arakidonat dengan enzim COX-1. Asam arakidonat

yang menjadi substrat didapat dari eksogen atau dari cadangan fosfolipid intrasel. TXA2 akan keluar dari platelet dan berikatan dengan reseptor TXA2 platelet untuk menginduksi perubahan bentuk dan agregasi platelet. TXA2 juga bisa berikatan dengan reseptor di pembuluh darah untuk menginduksi vasokonstriksi (Sutherland, 2002).



**Gambar 1.** Metabolisme Asam Arakidonat (Gilman ,2011)

## 2.2 Obat Antitrombotik

Antitrombotik adalah zat-zat yang digunakan untuk pengobatan atau pencegahan trombosis dan emboli. Pada trombosis terjadi pembentukan suatu trombus, yakni bekuan darah di dalam pembuluh. Pada emboli terdapat penyumbatan arteri kecil atau kapiler akibat embolis, yakni bekuan darah atau sumbatan lain (antara lain gelembung udara) yang dibawa oleh aliran darah dan tersendat di pembuluh dan menyumbatnya (Hidayati, dkk., 2015).

Tujuan pengobatan trombosis adalah mencegah perluasan ekstensi trombus, mengurangi terjadinya rekurensi thrombus dan mencegah pembentukan emboli serta mencegah terjadinya sindrom post-trombotik. Obat-obat antitrombosis dapat

dibagi atas 3 golongan yaitu antikoagulan, trombolitik dan fibrinolitik, dan anti agregasi trombosit (Sudoyo, 2010).

### 2.2.1 Antikoagulan

Antikoagulan adalah golongan obat-obat yang bekerja menghambat pembekuan darah. Menurut cara kerjanya obat antikoagulan dapat bekerja secara langsung (direk) dan bekerja secara tidak langsung (indirek). Bekerja secara langsung (direk) pada pembekuan darah yaitu, berfungsi langsung sebagai antitrombin II. Obat yang termasuk golongan ini adalah heparin. Sedangkan obat yang bekerja secara tidak langsung (indirek) yaitu mempunyai khasiat menghambat pembekuan darah dengan memutuskan hubungan antara faktor-faktor pembekuan yang dibentuk di hati, yaitu faktor pembekuan darah II, VII, IX dan X (Sudoyo, 2010).

### 2.2.2 Trombolitik

Trombolitik adalah golongan obat yang bekerja melarutkan trombus yang sudah terbentuk. Pengobatan ini diberikan pada pasien yang mengalami infark miokard akut, trombosis vena dalam dan emboli paru, tromboemboli arteri, melarutkan bekuan darah pada katup jantung buatan dan kateter intravena trombosis vena dalam (Guniswara, 2016). Selain itu juga pengobatan trombolisis seperti streptokinase, urokinase recombinant tissue plasminogen activator (tPA) dapat dipertimbangkan bila terjadi emboli paru massif dan syok. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pada pasien yang mendapat obat trombolisis, angka kejadian sindrom pascatrombosis berkurang. Akan tetapi, saat ini pemberian obat trombolisis pada trombosis vena hanya dianjurkan pada trombosis vena iliofemoral (Sudoyo,2010)

### 2.2.3 Anti Agregasi Trombosit

Trombosit merupakan faktor penting yang memulai dan yang mempropagasi terjadinya suatu pembentukan trombus. Oleh karena itu anti agregasi trombosit merupakan suatu golongan obat pilihan untuk pengobatan dan pencegahan serangan iskemik yang disebabkan oleh adanya proses trombosis arterial. Peranan anti agregasi trombosit, berbeda dengan obat-obat golongan antikoagulan yang lebih bermanfaat pada trombosis vena (Sudoyo, 2010).

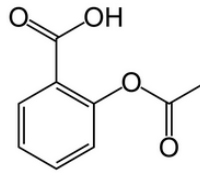
Golongan obat anti agregasi trombosit pertama yang masih dipakai sampai saat ini adalah asam salisilat (asetosal). Asetosal berfungsi menghambat pembentukan prostasiklin dan tromboksan A<sub>2</sub> yang berperan pada jalur pengaktifan agregasi trombosit. Indikasi pemberian obat-obat anti agregasi trombosit adalah untuk mencegah terjadinya serangan iskemik akut seperti iskemik stroke, angina pektoris, dan penyakit vaskular perifer (Sudoyo, 2010).

## 2.3 Asetosal

### a) Pengertian

Asetosal merupakan senyawa analgesic, antipiretik, dan antiinflamasi yang paling banyak dikonsumsi dan merupakan standar untuk perbandingan dan evaluasi obat lain. Karena asetosal banyak tersedia, kemungkinan kesalahan penggunaan dan toksisitas serius kurang diperhatikan salah satunya pada gangguan keseimbangan elektrolit (Gilman, 2011).

b) Struktur kimia



**Gambar 2.** Struktur kimia umum asetosal (Dirjen POM, 1995)

c) Kelarutan

Asetosal sukar larut dalam air dan benzene, mudah larut dalam etanol dan dalam eter; larut dalam air mendidih; agak sukar larut dalam kloroform (Dirjen POM, 1995).

d) Indikasi

Sebagai antipiretik – analgesic diaman dosis asetosal untuk dewasa ialah 325 mg-650 mg . kemudian dapat digunakan mengobati nyeri yang tidak spesifik misalkan sakit kepala, nyeri sendi, nyeri haid, neuralgia dan myalgia sebagai analgesic Sebagai antiplatelet, serta dapat digunakan sebagai obat arthritis rheumatoid (Ganiswara, 2016).

e) Kontraindikasi

Asetosal tidak direkomendasikan untuk anak dibawah 12 tahun karena resiko terjadinya sindrom Reye (ditandai dengan ensefalopati non inflamatori akut dan hepatopati berat). Selain itu juga asetosal dikontraindikasikan pada ulkus lambung, hemofilia, dan penderita gout (karena aspirin dosis kecil dapat meningkatkan konsentrasi asam urat. Kontraindikasi lain asma , penyakit hati dan pasien dengan kelainan ginjal dan atau hepar (Miladiyah, 2017).

f) Efek samping

Dapat menurunkan fungsi ginjal pada pasien hipovolemia dan gagal jantung (Gunawan, 2016). Pada dosis terapeutik salisilat menyebabkan perubahan yang nyata pada keseimbangan asam-basa dan elektrolit. Kompensasi pada keadaan awal, alkalosis respiratori dicapai dengan peningkatan ekresi bikarbonat di ginjal disertai peningkatan ekresi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  (Gilman, 2011).

g) Farmakokinetik

Asetosal diabsorpsi cepat dalam bentuk utuh di lambung dan di usus halus bagian atas. Kecepatan absorpsi tergantung pada kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet, pH dan waktu pengosongan lambung. Kadar tertinggi dicapai kira-kira 2 jam setelah pemberian (Guniswara, 2016). Konsentrasi plasma salisilat meningkat pada kondisi kecepatan filtrasi glomerulus menurun atau sekresi salisilat ditubulus proksimal berkurang, seperti pada penyakit ginjal atau adanya inhibitor yang berkompetisi pada sistem transport (Gilman, 2011).

h) Farmakodinamik

Asetosal menghambat pembentukan prostaglandin tetapi juga menginisiasi pembentukan inflamasi lipoxin dan menghambat COX2 (Miles, 2018). Asetosal memodifikasi COX-1 dan COX-2 secara kovalen, menghambat aktivitas COX secara ireversibel. Sehingga pada penghambatan COX platelet (COX-1) berlangsung selama masa hidup platelet. Oleh sebab itu, penghambatan pembentukan TXA<sub>2</sub> tergantung COX-1 platelet bersifat kumulatif dengan dosis asetosal (sedikitnya 30

mg/hari) dan membutuhkan waktu sekitar 8-12 hari untuk pemulihan saat terapi telah dihentikan.

i) Mekanisme kerja

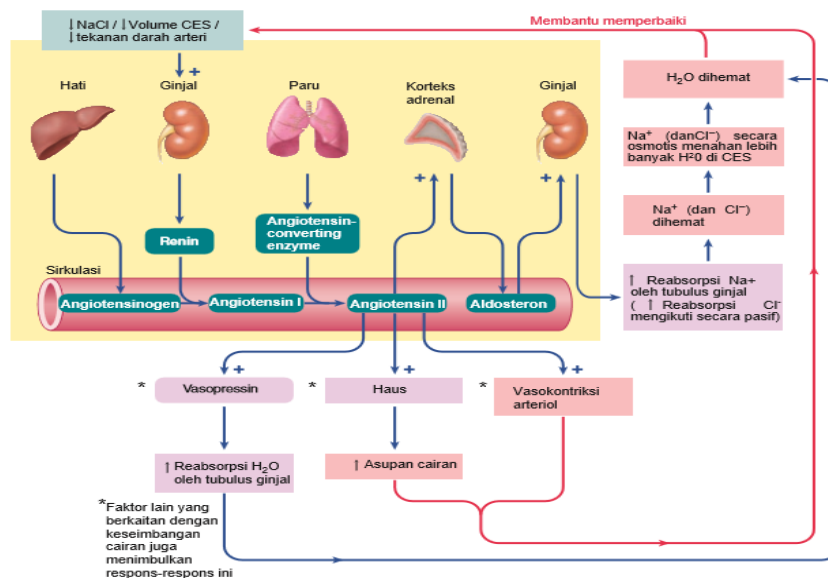
Mekanisme efek NSAID adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase melalui beberapa mekanisme. Asetosal berikatan secara kovalen dengan sisa serine dari enzim siklooksigenase secara irreversibel, yang selanjutnya berakibat terjadinya hambatan pada sintesis prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan A<sub>2</sub> (Sudoyo, 2010).

#### **2.4 Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (SRAA)**

Sistem hormon terpenting dan paling terkenal yang terlibat dalam regulasi Na<sup>+</sup> adalah sistem renin-angiotensin aldosteron (SRAA). Sel granular aparatus jukstaglomerulus mengeluarkan suatu hormon enzimatik, renin, ke dalam darah peningkatan sekresi renin menyebabkan peningkatan reabsorpsi Na<sup>+</sup> oleh tubulus distal dan koligentes (dengan klorida secara pasif mengikuti perpindahan aktif Na<sup>+</sup>). Setelah disekresikan ke dalam darah, renin bekerja sebagai enzim untuk mengaktifkan angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensinogen adalah suatu protein plasma yang disintesis oleh hati dan selalu terdapat di plasma dalam konsentrasi tinggi. Ketika melewati paru melalui sirkulasi paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh angiotensin-converting enzyrne (ACE) yang banyak terdapat di kapiler paru. ACE terletak di sumur kecil di permukaan luminal sel endotel kapiler paru. Angiotensin II adalah perangsang utama sekresi hormon aldosteron dari korteks adrenal. Korteks adrenal adalah kelenjar endokrin yang menghasilkan beberapa hormon, masing-masing disekresikan sebagai respons terhadap rangsangan yang berbeda (Sherwood, 2012) .



Di antara berbagai efeknya, aldosteron meningkatkan reabsorpsi  $\text{Na}^+$  oleh tubulus distal dan koligentes. Hormon ini melakukannya dengan mendorong penyisipan kanal bocor  $\text{Na}^+$  tambahan ke dalam membran luminal dan penambahan pompa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ke dalam membran basolateral sel-sel ini. Hasil akhirnya adalah peningkatan perpindahan pasif  $\text{Na}$  masuk ke dalam sel tubulus dan koligentes dari lumen dan peningkatan pemompaan aktif  $\text{Na}^+$  keluar sel ke dalam plasma-yaitu, peningkatan reabsorpsi  $\text{Na}^+$ , disertai sistem ini menghilangkan faktor-faktor yang memicu pelepas-an awal renin-yaitu, deplesi garam, penurunan volume plasma, dan penurunan tekanan darah arteri. Selain itu, angiotensin II merangsang rasa haus (meningkatkan asupan cairan) dan merangsang vasopresin (suatu hormon yang meningkatkan retensi  $\text{H}_2\text{O}$  oleh ginjal), keduanya ikut berperan dalam menambah volume plasma dan meningkatkan tekanan arteri. (Sherwood,2012)



**Gambar 3.** Mekanisme Sistem renin-angiotensin-aldosteron (Sherwood, 2012)

## **2.5 Penghambat Angiotensin-Converting Enzyme (ACE-Inhibitor)**

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) adalah dipeptidyl karboksipeptidase yang berperan dalam mengkatalisis pemotongan peptida dari ujung karboksil peptida-peptida (Katzung, 2010). ACE muncul sebagai suatu enzim yang memiliki ikatan membran pada enzim sirkulator globular (Nilek, 2011). Dalam sistem renin-angiotensin, fungsi utama dari ACE yaitu mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Pada manusia ACE berperan sebagai bagian dari respon mekanisme homeostatik dalam respon pemeliharaan tekanan darah normal dan keseimbangan elektrolit (Coates, 2002).

Aktivitas ACE inhibitor dalam keseimbangan elektrolit dapat mempengaruhi sekresi aldosteron menjadi menurun sehingga menyebabkan terjadinya retensi  $K^+$  (Mozayani, dkk., 2012). Selain itu juga aldosteron dapat menyebabkan terjadinya reabsorpsi  $Na^+$  dan air di tubulus ginjal, sedangkan pada aktivitas saraf simpatis menyebabkan sekresi renin dari sel jukstaglomerulus di ginjal (Gunawan, 2016). Efek samping lain yang timbul dari ACE Inhibitor ini dapat menurunkan tahanan vaskular sistemik tanpa meningkatkan frekuensi jantung, serta meningkatkan natriuresis (Katzung, 2010). Salah satu contoh obat yang sering digunakan pada golongan ACE Inhibitor adalah kaptopril.

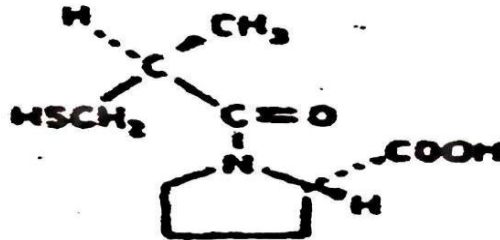
## **2.6 Kaptopril**

### **a) Pengertian**

kaptopril merupakan ACE Inhibitor yang kerjanya menghambat converting enzyme, peptidyl dipeptidase, yang menghidrolisis angiotensin I menjadi angiotensin II dan menginaktifkan bradikinin, suatu vasodilator

yang poten, yang setidaknya bekerja sebagian dengan merangsang pelepasan nitrat oksida dan prostasiklin (katzung, 2010)

b) Struktur kimia



**Gambar 4.**Struktur kimia umum kaptopril (Dirjen POM, 1995)

c) Kelarutan

Kaptopril memiliki sifat yang mudah larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol, dan dalam kloroform (Dirjen POM, 1995).

d) Indikasi

Kaptopril biasa digunakan sebagai obat yang efektif untuk penyakit hipertensi ringan, sedang, berat serta gagal jantung kongesti. Selain itu obat ini menunjukkan efek positif terhadap lipid darah dan mengurangi resistensi insulin sehingga sangat baik digunakan pada pasien dengan penyakit hipertensi pada diabetes, dislipidemia, dan obesitas (Ganiswara, 2016).

e) Kontra indikasi

Kaptopril tidak boleh digunakan pada kondisi seperti penderita hipersensitifitas, ibu hamil atau yang akan hamil (ISO,vol 50) .

f) Efek samping

Dapat menurunkan sekresi aldosterone sehingga menyebabkan terjadinya ekresi Na<sup>+</sup> dan menurunkan ekresi K<sup>+</sup>. meskipun terjadi

penurunan konsentrasi aldosterone, retensi  $K^+$  yang signifikan jarang ditemukan pada pasien yang memiliki fungsi ginjal normal dan tidak menggunakan obat-obatan lain yang menyebabkan retensi  $K^+$ . akan tetapi, dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien insufisiensi ginjal atau pada pasien yang menggunakan obat NSAID salah satunya kaptopril. (Gilman, 2011).

g) Farmakokinetik

Obat diabsorpsi dengan baik pada pemberian oral dengan bioavailabilitas 70-75 %. Pemberian bersama makanan akan mengurangi absorpsi sekitar 30%, oleh karena itu obat harus diberikan 1 jam sebelum makan. Sebagian besar obat golongan ACE Inhibitor salah satunya kaptopril dimetabolisme di hati. Eliminasi umumnya melalui ginjal (Ganiswara, 2016). Konsentrasi puncak dalam plasma terjadi dalam 1 jam. Obat dibersihkan dengan  $t_{1/2}$  -2 jam (Gilman, 2011) .

h) Farmakodinamik

Kaptopril menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, sebagai vasokonstriktor kuat. Dengan terjadinya penurunan kadar angiotensin II, menyebabkan sekresi aldosteron menurun, sehingga kadar  $Na^+$  rendah dan reabsorpsi air yang akhirnya menyebabkan menurunnya volume darah dan resistensi perifer total. Efek yang terjadi menjadikan penurunan preload dan afterload jantung (Bylund, 2017).

## **2.7 Terapi Kombinasi Obat Asetosal dan Kaptopril**

Pasien yang mengalami gagal jantung bisa disebabkan karena adanya berbagai faktor pencetus. Faktor pencetus yang paling sering disebabkan oleh

penyakit hipertensi dan diabetes. Pada pasien dengan penyakit gagal jantung sering diberikan obat anti hipertensi salah satunya golongan ACE Inhibitor, yaitu kaptopril. Penggunaan kaptopril pada terapi gagal jantung sebagai lini pertama baik dengan atau tanpa keluhan dengan fraksi ejeksi 40-45%, untuk meningkatkan survival, memperbaiki simptom, mengurangi rawat inap di rumah sakit (Sudoyo, 2010). Sedangkan penggunaan antitrombotik seperti asetosal diindikasikan pada pasien yang mengalami gagal jantung dengan fibrilasi atrial, riwayat kejadian tromboemboli sebelumnya, dan untuk mencegah stroke atau tromboembolisme. Setelah infark miokard, asetosal direkomendasikan sebagai profilaksis sekunder (Ganiswara, 2016).

## **2.8 Elektrolit**

Elektrolit merupakan senyawa yang ada di dalam larutan yang terdisosiasi menjadi partikel yang bermuatan (ion) positif atau negatif. Ion bermuatan positif (+) disebut kation dan ion bermuatan negatif (-) disebut anion cairan pada tubuh terdiri dari air dan elektrolit. Cairan tubuh dibedakan menjadi cairan ekstrasel dan intrasel. Cairan ekstrasel meliputi plasma dan cairan interstisial (Wilson, 1995).

### **2.8.1 Natrium**

Natrium merupakan kation utama dan memegang peranan penting dalam mempertahankan konsentrasi dan volume cairan ekstrasel dan sangat menentukan osmolalitas (Sjamsuhidajat, 1921). kadarnya dalam cairan ekstrasel, bisa mencapai 60 mEq per kilogram berat badan dan sebagian kecil (sekitar 1014 mEq/L) berada dalam cairan intrasel (Hall, 2006). Lebih dari 90% tekanan osmotik pada cairan ekstrasel ditentukan oleh garam yang mengandung natrium,

khususnya dalam bentuk natrium klorida (NaCl) dan natrium bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) sehingga perubahan tekanan osmotik pada cairan ekstrasel dapat menggambarkan perubahan konsentrasi natrium (Darwis, 2008).

Jumlah natrium didalam tubuh merupakan gambaran keseimbangan antara natrium yang masuk dan natrium yang dikeluarkan (Darwis,2008). Natrium didalam tubuh kerjanya diatur oleh hormon aldosteron, sedangkan kadar natrium plasma dipengaruhi oleh ADH yang diekskresikan sebagai respon terhadap peningkatan osmolalitas serum dan penurunan tekanan darah (Sjamsuhidajat, 1921). Pemasukan dan pengeluaran natrium per hari mencapai 48-144 mEq (Darwis,2008).

**Tabel 1.** Nilai Rujukan Kadar Natrium (Scott, 2006).

Serum bayi	134-150 mmol/L
Serum anak dan dewasa	135- 145 mmol/L
Urine anak dan dewasa	40-220 mmol/L
Cairan serebrospinal	136-150 mmol/L
Feses	Kurang dari 10 mmol/hari

a. Gangguan keseimbangan Natrium

1) Hiponatremia

Seseorang dikatakan hiponatremia jika konsentrasi Natrium plasma dalam tubuhnya turun lebih dari beberapa miliekuivalen dibawah nilai normal (135-145 mEq/L). Hiponatremia biasanya berkaitan dengan hipo-osmolalitas (O'callaghan, 2009; Fischbach, 2009; Singer,2008).

Perubahan cairan sel yang cepat yang disebabkan oleh hiponatremia dapat menimbulkan efek yang besar pada fungsi jaringan dan organ, terutama otak. Misalnya pada penurunan kadar natrium plasma yang cepat, dapat menimbulkan pembengkakan sel otak dan neurologik, seperti sakit kepala, mual dan kelesuan, dan disorientasi. Bila kadar natrium plasma turun sampai dibawah 115 sampai 120 mmol/L, pembengkakan otak dapat menyebabkan kejang (seizure), koma, kerusakan otak dan kematian. Karena tengkorak itu kaku, maka penambahan volume otak tidak dapat lebih dari 10%, tanpa menerobos ke arah leher (herniasi), yang akan mendorongnya pada kerusakan otak yang permanen dan kematian (Hall, 2006).

Kehilangan natrium klorida pada cairan ekstrasel atau penambahan air yang berlebihan pada cairan intrasel akan menyebabkan penurunan konsentrasi  $\text{Na}^+$  plasma. Kehilangan klorida primer biasanya terjadi pada dehidrasi hiposmotik seperti pada keadaan berkeringat selama aktivitas berat yang berkepanjangan, berhubungan dengan penurunan volume cairan ekstrasel seperti diare, muntah-muntah, dan penggunaan diuretik secara berlebihan (Fischbach , 2009; Singer, 2008; Priest, 1996).

Hiponatremia dapat terjadi pada keadaan normovolemik, hipovolemik, atau hipervolemik. Namun pada umumnya hiponatremia pengertiannya selalu dikaitkan dengan kondisi hipervolemia yaitu kelebihan air, sehingga disebut pula sebagai hiponatremia dilusional (Sjamsuhidajat, 1921). Salah satunya penggunaan asetosal dimana efek yang ditimbulkan terjadi hipovolemik (Gilman, 2011).

Hiponatremia juga dapat disebabkan oleh beberapa penyakit ginjal yang menyebabkan gangguan fungsi glomerulus dan tubulus pada ginjal, penyakit addison, serta retensi air yang berlebihan (overhidrasi hipoosmotik) akibat hormon antidiuretik (Fischbach, 2009; Singer, 2008; Priest, 1996). Keputusan lain menyebutkan bahwa respon fisiologi dari hiponatremia adalah tertekannya pengeluaran ADH dari hipotalamus (osmolaritas urine rendah) (Darwis, 2008; Siregar, 2009). Pseudohiponatremia dapat dijumpai pada penurunan fraksi plasma, yaitu pada kondisi hiperlipidemia dan hiperkolesterolemia, hipoproteinemia dan hiperglikemia serta kelebihan pemberian manitol dan glisin (Priest, 1996).

## 2) Hipernatremia

Hipernatremia bila konsentrasi natrium plasma meningkat diatas normal. Hipernatremia berkaitan dengan hiperosmolalitas (O'Callaghan, 2009; Fischbach, 2009; Singer, 2008). Hipernatremia lebih jarang terjadi dibandingkan dengan hiponatremia dan gejala yang menonjol biasanya hanya pada peningkatan konsentrasi natrium plasma yang cepat dan besar diatas 158 samapai 160 mmol/L. Satu alasan untuk ini adalah bahwa hipernatremia menimbulkan rasa haus yang luar biasa yang melindungi tubuh dari peningkatan natrium dalam plasma dan cairan ekstraseluler (Hall, 2006).

Peningkatan konsentrasi natrium plasma karena kehilangan air dan larutan ekstrasel (dehidrasi hiperosmotik pada diabetes insipidus) atau karena kelebihan natrium dalam cairan ekstrasel seperti pada overhidrasi osmotik atau retensi air oleh ginjal dapat menyebabkan peningkatan osmolaritas dan konsentrasi natrium klorida dalam cairan intrasel (Priest, 1996). Kepustakaan



lain menyebutkan bahwa hipernatremia dapat terjadi bila ada defisit cairan tubuh akibat ekskresi air melebihi ekskresi natrium atau asupan air yang kurang. Misalnya pada pengeluaran air tanpa elektrolit melalui insensible water loss atau keringat, diare osmotik akibat pemberian laktulosa atau sorbitol, diabetes insipidus sentral maupun nefrogenik, diuresis osmotik akibat tumor atau gangguan pusat rasa haus di hipotalamus akibat tumor atau gangguan vaskular (Darwis, 2008; Siregar,2008).

## b. Penatalaksanaan

### 1) Hipernatremia

Penatalaksanaan hipernatremia tergantung pada status volume cairan ekstraseluler dan kecepatan timbulnya hipernatremia. Kekurangan volume cairan ekstraseluler harus diperbaiki dengan cepat dengan NaCl 0,9 % untuk mengembalikan volume plasma. Perbaiki osmolaritas plasma setelah itu harus dilaksanakan dengan perlahan-lahan dengan menggunakan larutan hipotonik (natrium klorida 0,4% atau dekstrosa 5 %). Dialisis mungkin diperlukan jika terjadi gagal ginjal. Volume cairan ekstraseluler normal. Hiponatremia pada keadaan ini dapat diperbaiki dengan menghitung dan memberikan penggantian cairan murni yang diperlukan untuk memperbaiki natrium plasma (Catto,2013).

### 2) Hiponatremia

Penatalaksanaan pada hiponatremia tergantung dari penyebabnya, tingkat hiponatremia dan beratnya gejala-gejala. Penyebab yang spesifik harus diobati jika memungkinkan, misalnya: dilakukan penggantian hormon tiroid atau adrenokortikal, penatalaksanaan hiperglikemia yang dapat

mengakibatkan hiponatremia, diuretik pada keadaan edema, menyingkirkan nyeri, stres, obat-obatan yang mempengaruhi ADH dan sebagainya. Pembatasan air dilakukan pada hiponatremia yang terjadi dengan volume cairan ekstraseluler normal atau meningkatkan. Agar pembatasan cairan efektif, pemasukan harus dibatasi hingga kurang dari jumlah urin yang keluar (diukur) ditambah dengan perkiraan kehilangan yang tidak nampak (insensible water loss) (Catto,2013).

### 2.8.2 Kalium

Sekitar 98 % jumlah kalium tubuh berada di dalam cairan intrasel. Konsentrasi kalium intrasel adalah sekitar 145 mEq/L dan konsentrasi kalium ekstrasel 4-5 mEq/L (sekitar 2%). Jumlah konsentrasi kalium 3000-4000 mEq pada orang dewasa berkisaran 50-60 per kilogram berat badan jumlah kalium ini dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin. Kadar kalium pada wanita 25% lebih kecil dibanding pada laki-laki dan kadar kalium orang dewasa lebih kecil 20% dibandingkan pada anak-anak (Priest, 1996).

Jumlah kalium dalam tubuh merupakan cerminan keseimbangan antara kalium yang masuk dan keluar. Pemasukan kalium melalui saluran cerna tergantung dari jumlah dan jenis makanan yang dikonsumsi. Orang dewasa pada keadaan normal mengkonsumsi 60-100 mEq kalium per hari (hampir sama dengan konsumsi natrium). Kalium difiltrasi di glomerulus, sebagian besar (70-80%) direabsorpsi secara aktif maupun pasif di tubulus proksimal dan direabsorpsi bersama dengan natrium dan klorida di lengkung henle (Priest, 1996). Kalium dikeluarkan di dalam tubuh melalui traktus gastrointestinal kurang dari 5%, kulit dan urine mencapai 90% (Ganong, 2005; Priest, 1996).

**Tabel 2.** Nilai Rujukan Kalium (Scott, 2006; Reilly, 2007)

Serum bayi	3,6-5,8 mmol/L
Serum anak	3,5-5,5 mmol/L
Serum dewasa	3,5-5,3 mmol/L
Urine anak	17-57 mmol/L
Urine dewasa	40-80 mmol/24 jam
Cairan lambung	10 mmol/L

a. Gangguan keseimbangan kalium

1) Hipokalemia

Bila kadar kalium kurang dari 3,5 mEq/L disebut sebagai hipokalemia. Kekurangan ion kalium dapat menyebabkan frekuensi denyut jantung melambat (Darwis, 2008; Fischbach, 2009; Emmett, 2010; Priest 1996).

Penyebab hipokalemia antara adalah asupan yang kurang, kehilangan kalium melalui ginjal atau non-ginjal, dan translokasi (redistribusi) cairan ke intrasel. Kehilangan melalui ginjal sering terjadi pada penggunaan loop deuretik dan penyakit tubulus ginjal. Kehilangan non renal antara lain disebabkan oleh muntah, diare, atau penggunaan tube nasogastrik. Sedangkan redistribusi cairan ke intrasel terjadi pada pada kondisi alkalosis (baik respiratorik maupun metabolik), akibat pemberian insulin dan pada hiperaldosteronisme.

Pengeluaran kalium berlebihan terjadi melalui saluran cerna seperti muntah-muntah, melalui ginjal seperti pemakaian diuretik, kelebihan hormon mineralokortikoid primer/hiperaldosteronisme primer (sindrom Bartter atau sindrom Gitelman) atau melalui keringat yang berlebihan (Darwis, 2008; Siregar, 2008; Fischbach, 2009). Diuretik, tumor kolon (adenoma vilosa) dan pemakaian pencahar menyebabkan kalium keluar bersama bikarbonat pada saluran cerna bagian bawah (asidosis metabolik) (Wilson, 1995; Darwis, 2008). Licorice (semacam permen) yang mengandung senyawa yang bekerja mirip aldosteron, dapat menyebabkan hipokalemia jika dimakan berlebihan. Kalium masuk ke dalam sel dapat terjadi pada alkalosis ekstrasel, pemberian insulin, peningkatan aktivitas beta-adrenergik (pemakaian  $\beta_2$ -agonis), paralisis periodik hipokalemik, dan hipotermia (Darwis, 2008; Siregar, 2008; Fischbach, 2009).

## 2) Hiperkalemia

Kadar kalium lebih dari 5,3 mEq/L disebut sebagai hiperkalemia. Peningkatan kalium plasma 3-4 mEq/L dapat menyebabkan aritmia jantung, konsentrasi yang lebih tinggi lagi dapat menimbulkan henti jantung atau fibrilasi jantung (Darwis, 2008; Fischbach, 2009).

Hiperkalemia dapat terjadi karena angiotensin II dan peningkatan konsentrasi kalium dalam plasma sehingga menyebabkan meningkatnya pelepasan aldosteron sebagai stimulus hormonal utama terhadap ekskresi kalium di dalam urin. Hiperkalemia lebih dominan ditemukan pada pasien insufisiensi ginjal, penggunaan pada waktu bersamaan obat yang merangsang

retensi kalium seperti NSAID, atau diantara pasien lanjut usia ( Mozayani, dkk., 2012).

Berkurangnya ekskresi kalium melalui ginjal terjadi pada keadaan hiperaldosteronisme, gagal ginjal, deplesi volume sirkulasi efektif, pemakaian siklosporin atau akibat koreksi ion kalium berlebihan dan pada kasus-kasus yang mendapat terapi angiotensin-converting enzyme inhibitor dan potassium sparing diuretics (Darwis, 2008; Siregar, 2008; Fischbach, 2009).

Pseudohiperkalemia dapat disebabkan oleh hemolisis, sampel tidak segera diperiksa atau akibat kesalahan pra analitik yang lain yaitu tourniquet pada lengan atas tidak dilepas sebelum diambil darah setelah penderita menggenggam tangannya berulang kali (peningkatan sampai 2 mmol/L). Jumlah trombosit  $>500.000/\text{mm}^3$  atau leukosit  $> 70.000/\text{mm}^3$  juga dapat meningkatkan kadar kalium serum (Klutts, 2006).

## b. Penatalaksanaan

### 1) Hipokalemia

Penatalaksanaan hipokalemia tergantung pada penyebabnya. Pada hipokalemia tanpa deficit kalium tidak diperlukan pengganti dan tindakan langsung pada penyebab akan memperbaiki kalium plasma. Akan tetapi, pada hipokalemia karena alkalosis metabolik biasanya diperlukan sejumlah suplementasi kalium (Catto,20013).

Pada umumnya penggantian kalium oral lebih disukai kecuali pasien penderita paralisis, koma atau dalam pengobatan dengan digoksin, dalam hal demikian, harus digunakan pengganti secara IV. Untuk defisit ringan ( $<500$

mmol), cukup dengan penggantian sebesar 40 mmol/24 jam. Sedangkan pada defisit yang lebih besar dibutuhkan pemberian oral atau IV sebanyak 80-120 mmol/24 jam. Kalium oral dapat diberikan sebagai tablet salut enterik (slow K, Ciba = 8 mmol/ tab). Sediaan kalium oral dapat menyebabkan keluhan gastrointestinal dan tablet salut enterik dilaporkan menyebabkan tukak usus halus. Sediaan garam kalium mikroenkapsulasi baru mungkin tidak begitu menimbulkan keluhan gastrointestinal (Catto, 2013).

## 2) Hiperkalemia

Hal ini tergantung kepada penyebab dan beratnya hiperkalemia. Jika hipokalemia disebabkan oleh pergeseran kalium intraseluler, misalnya pada asidosis, tetapi harus diarahkan pada penyebab yang mendasarinya. Jika terdapat kelebihan kalium total tubuh, mungkin perlu menginduksi pergeseran sementara kalium ke dalam sel untuk menurunkan resiko henti jantung sambil dilakukan terapi untuk penyebab dasarnya, misalnya gagal ginjal (Catto, 2013).

## **2.9 Destruksi**

Destruksi yaitu suatu perlakuan pemecahan senyawa menjadi unsur-unsurnya sehingga dapat dianalisis. Istilah destruksi ini disebut juga perombakan, yaitu dari bentuk organik logam menjadi bentuk logam-logam anorganik. Pada prinsipnya terdapat dua jenis destruksi yang dikenal dalam ilmu kimia yaitu destruksi basah (oksida basah) dan destruksi kering (oksida kering). Kedua destruksi ini memiliki teknik pengerjaan dan lama pemanasan atau pendestruksian yang berbeda (Kristianingrum, S. 2010).

### 2.9.1 Dekstruksi basah

Destruksi basah adalah perombakan sampel dengan asam-asam kuat baik tunggal maupun campuran, kemudian dioksidasi dengan menggunakan zat oksidator. Pelarut-pelarut yang dapat digunakan untuk destruksi basah antara lain asam nitrat, asam sulfat, asam perklorat, dan asam klorida semua pelarut tersebut dapat digunakan baik tunggal maupun campuran. Kesempurnaan destruksi ditandai dengan diperolehnya larutan jernih pada larutan destruksi, yang menunjukkan bahwa semua konstituen yang ada telah larut sempurna atau perombakan senyawa-senyawa organik telah berjalan dengan baik. Senyawa-senyawa garam yang terbentuk setelah destruksi merupakan senyawa garam yang stabil dan disimpan selama beberapa hari. Pada umumnya pelaksanaan kerja destruksi basah dilakukan secara metode Kjeldhal (Raimon, 1993).

#### 2.9.2 Destruksi kering

Destruksi kering merupakan perombakan organik logam di dalam sampel menjadi logam-logam anorganik dengan jalan pengabuan sampel dalam muffle furnace dan memerlukan suhu pemanasan tertentu. Pada umumnya dalam destruksi kering ini dibutuhkan suhu pemanasan antara 400-800°C, tetapi suhu ini sangat tergantung pada jenis sampel yang akan dianalisis. Untuk menentukan suhu pengabuan dengan sistem ini terlebih dahulu ditinjau jenis logam yang akan dianalisis. Bila oksida-oksida logam yang terbentuk bersifat kurang stabil, maka perlakuan ini tidak memberikan hasil yang baik. Untuk logam Fe, Cu, dan Zn oksidanya yang terbentuk adalah  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , FeO, CuO, dan ZnO. Semua oksida logam ini cukup stabil pada suhu pengabuan yang digunakan. Oksida-oksida ini kemudian dilarutkan ke dalam pelarut asam encer baik tunggal maupun campuran, setelah itu dianalisis menurut metode yang digunakan. (Kristianingrum, S. 2010).

## 2.11 Spektrofotometer Serapan Atom

Spektrofotometri adalah suatu metode analisis kuantitatif yang pengukurannya berdasarkan banyaknya radiasi yang dihasilkan atau yang diserap oleh spesi atom atau molekul analit (skoog et. al., 2000). Spektrofotometri Serapan Atom (SSA) merupakan metode untuk analisis unsur-unsur logam yang sering digunakan karena relatif sederhana, selektif dan sensitif yang tinggi dalam mengukur sampel logam dengan kadar yang sangat kecil. Spektrofotometri Serapan Atom (SSA) didasarkan oleh penyerapan energi sinar oleh atom-atom netral dan sinar yang diserap pada panjang gelombang tertentu (Winarna, et al, 2015).

### 2.11.1 Prinsip spektrofotometri serapan atom

Prinsip dari pemeriksaan dengan spektrofotometer serapan atom (SSA) adalah teknik emisi dengan elemen pada sampel mendapat sinar dari hollow cathode dan cahaya yang ditimbulkan diukur sebagai level energi yang paling rendah. Elemen yang mendapat sinar dalam bentuk ikatan kimia (atom) dan ditempatkan pada ground state (atom netral). Metode spektrofotometer atom serapan mempunyai sensitivitas spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan metode spektrofotometer nyala emisi (Yaswir, 2012)

### 2.11.2 Instrumentasi

Lima bagian utama yang dipakai dalam Spektrofotometri Serapan Atom yaitu sumber sinar, tempat sampel, monokromator, detektor, dan sistem pencatatan hasil (readout) (Gandjar & Rohman, 2007).

#### a. Sumber sinar



Sumber sinar yang lazim digunakan adalah lampu katoda berongga (*hollow cathode lamp*). Lampu ini terdiri dari tabung kaca tertutup yang mengandung katoda dan anoda. Katoda berbentuk silinder berongga yang terbuat dari logam atau dilapisi oleh logam tertentu. Tabung logam ini berisi gas mulia (neon atau argon) dengan tekanan yang rendah. Perbatasan antara anoda dan katoda diberi selisih tegangan yang tinggi sehingga katoda akan memancarkan berkas-berkas elektron yang bergerak maju, yang mana kecepatannya dan energinya sangat tinggi (Gandjar & Rohman, 2007).

b. Tempat sampel

Analisa menggunakan metode spektrofotometri serapan atom, sampel yang akan dianalisis harus diuraikan menjadi atom-atom netral. Sampel dapat diubah menjadi partikel atom-atom dengan menggunakan nyala (*flame*) atau tanpa nyala (*flameless*). Nyala (*flame*) digunakan untuk mengubah sampel berupa padatan atau cairan menjadi bentuk uap atomnya untuk atomisasi. Namun, cara ini dianggap kurang sempurna sehingga timbul suatu teknik atomisasi baru yaitu atomisasi *flameless* (Gandjar & Rohman, 2007).

c. Monokromator

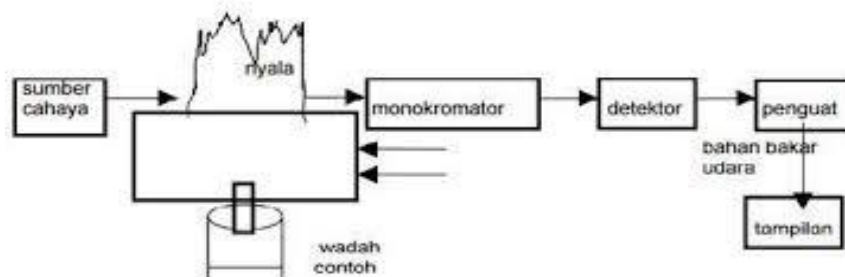
Monokromator digunakan untuk memisahkan dan memilih panjang gelombang dalam analisis. Terdapat suatu alat yang digunakan untuk memisahkan radiasi resonansi dan kontinu yang disebut dengan *chopper* pada bagian dalam monokromator (Gandjar & Rohman, 2007).

d. Detektor

Detektor digunakan untuk mengukur intensitas cahaya melalui tempat pengamatan. Ada dua cara yang dapat digunakan dalam sistem deteksi yaitu dengan memberikan respon terhadap radiasi resonansi dan radiasi kontinu, atau hanya dengan memberikan respon terhadap radiasi resonansi (Gandjar & Rohman, 2007).

e. Sistem pencatatan hasil

Pencatatan hasil dilakukan dengan suatu alat yang telah terkalibrasi untuk pembacaan suatu transmisi atau absorbansi. Hasil pembacaan dapat berupa kurva atau angka dari suatu *record* yang menggambarkan absorbansi atau intensitas emisi (Gandjar & Rohman, 2007).



**Gambar 5.** Skema Umum Komponen Pada Alat SSA (Haswell, 1991)

### 2.11.3 Kinerja (Performance) Metode Spektrofotometri Serapan Atom

Kinerja (performance) suatu metode analisa biasanya diukur dengan sensitivitas, batas deteksi, kecermatan, dan ketepatan metode itu. Metode spektrofotometri serapan atom ternyata tidak sepenuhnya terbebas dari interferensi yang dapat menurunkan kinerja metode tersebut (Gandjar & Rohman, 2007).

a. Sensitivitas

Sensitivitas adalah konsentrasi suatu unsur dalam  $\mu\text{g/mL}$  (ppm) yang dapat mengakibatkan serapan radiasi sebesar 1% atau setara dengan absorbansi sebesar 0,0044 satuan (Gandjar & Rohman, 2007).

b. Kecermatan

Kecermatan metode analisa diukur dengan standar deviasi relatif hasil analisa dengan metode itu terhadap rata-rata hasil yang diperoleh. Kesalahan relatif pengukuran dengan metode spektrofotometri serapan atom dengan sistem atomisasi nyala sebesar 1% sampai 2% (Gandjar & Rohman, 2007).

c. Batas deteksi

Batas deteksi adalah konsentrasi suatu unsur yang dapat menghasilkan sinyal sebesar dua kali dari standar deviasi signal background. Batas deteksi untuk berbagai logam pada sistem atomisasi nyala adalah 0,0003-20  $\mu\text{g/mL}$ , sedangkan pada sistem atomisasi tanpa nyala adalah antara 10-10000 kali lebih rendah (Gandjar & Rohman, 2007).

d. Ketepatan

Ketepatan suatu analisa sangat ditentukan oleh ada atau tidaknya kesalahan sistemik selama proses analisis berlangsung. Metode ini dapat menghasilkan data analisis dengan ketepatan yang tinggi jika tidak terdapat kesalahan sistemik dalam analisis (Gandjar & Rohman, 2007)

## **BAB III. METODOLOGI PENELITIAN**

### **3.1 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan kurang lebih 6 bulan dari bulan Agustus sampai Desember 2020 di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia dan di laboratorium LLDIKTI wilayah X Padang.

### **3.2 Alat, Bahan Dan Hewan Uji**

#### **3.2.1 Alat**

Alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah : pipa kapiler, gelas ukur (iwaki), spuit (terumo), sonde oral, beaker glass (iwaki), lumpang dan alu, sudip, spatel, wadah hewan, timbangan tikus triple balance (OHAUS®), cup serum, sentrifugator, timbangan analitik (precisa), spektrofotometer serapan atom (GBC) dengan nyala udara asetilen lengkap dengan lampu katoda Na dan K, pipet tetes, pipet takar (pyrex®), pipet mikro (eppendorf), bola hisap, labu semprot, erlenmeyer 1000 mL (pyrex®), labu ukur 25mL, 50mL, 100mL (pyrex), tabung mikro, corong, batang pengaduk, kapas, kurs porselen, botol kaca.

#### **3.2.2 Bahan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah obat kaptopril sediaan tablet dengan dosis 25 mg, obat aspilet sediaan tablet dengan dosis 80 mg , Na CMC (natrium carboxy Methyl Cellulose) 0,5 %, aquades, pakan ternak pelet, eter, larutan asam nitrat, larutan standar kalium (1000 µg/mL ), larutan standar natrium (1000 µg/mL), larutan standar magnesium (1000 µg/mL ).

#### **3.2.3 Hewan Uji**

Tikus putih jantan galur wistar berumur 2-3 bulan dengan bobot 200-300 gram.

### **3.3 Prosedur Penelitian**

#### **3.3.1 Penyiapan hewan uji**

Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan galur wistar berumur 2-3 bulan dengan bobot 200-300 gram. Tikus diaklimatisasi selama 10 hari bertujuan untuk menyeleksi hewan uji yang akan digunakan. Diberikan makanan standar dan minuman yang cukup, dan dilakukan penimbangan setiap harinya. Tikus yang akan digunakan adalah tikus sehat yang tidak menunjukkan perubahan berat badan melebihi 10%, serta menunjukkan perilaku normal. Hewan uji dipilih tikus putih jantan sebanyak 21 ekor ditambah 7 ekor sebagai cadangan semuanya di aklimatisasi. Setelah di aklimatisasi hewan uji diambil sebanyak 21 ekor kemudian dibagi dibagi secara acak menjadi 7 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus.

#### **3.3.2 Perencanaan dosis**

Berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis untuk berbagai spesies dan manusia, konversi dosis manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus dengan berat 200 gram adalah 0,018 (Laurence & Bacharach, 1964).

Perhitungan :

- Dosis asetosal untuk manusia = 150 mg
- Faktor konversi dari manusia ke tikus = 0,018
- Dosis asetosal untuk tikus 200 gr =  $150 \text{ mg} \times 0,018 = 2,7 \text{ mg} / 200\text{gBB}$
- VAO asetosal = 0,5 mL/200gBB
- Dosis kaptopril untuk manusia = 50 mg

Faktor konversi dari manusia ke tikus = 0,018

Dosis kaptopril untuk tikus 200 gr = 50 mg x 0,018 = 0,9 mg/200g

VAO kaptopril = 0,5 mL/200gBB

**Tabel 3.** Perencanaan Dosis dan Pengelompokan Hewan

Kelompok hewan uji	Perlakuan
Kontrol	Hanya diberikan 0,5% Na CMC
I	Asetosal 7,2 mg/kgBB
II	Asetosal 13,5 mg/kgBB
III	Asetosal 7,2 mg/kgBB dan Kaptopril 0,45 mg/ kgBB
IV	Asetosal 7,2 mg/kgBB dan Kaptopril 0,9 mg/ kgBB
V	Asetosal 13,5 mg/kgBB dan Kaptopril 0,45 mg/ kgBB
VI	Asetosal 13,5 mg/kgBB dan Kaptopril 0,9 mg/ kgBB

### 3.3.3 Pembuatan suspensi

Suspensi kaptopril dan asetosal dibuat dengan penggunaan Natrium Carboxy Methyl Cellulose (Na CMC)

Pembuatan suspensi Na CMC 0,5 %

Caranya :

- a. Na CMC ditimbang sebanyak 0,5 gram.
- b. Untuk mengembangkan Na CMC, dipakai air panas dimana air yang digunakan 20 kali berat Na CMC. Air panas yang dipakai sebanyak 10 mL dan dimasukkan ke dalam lumpang yang telah dibersihkan.
- c. Na CMC ditaburkan ke dalam lumpang yang berisi air panas, tunggu selama 15 menit lalu gerus sampai terbentuk mucilago.
- d. Aquadest ditambahkan ad 100 mL gerus ad homogen.

## 2. Pembuatan suspensi asetosal

Caranya :

- a. Alat dan bahan disiapkan
- b. 20 tablet asetosal digerus di lumpang dan ditimbang didapatkan hasilnya 4,832 g
- c. Serbuk asetosal ditimbang sebanyak diperlukan, dengan rumus :

$$\frac{\text{dosis uji}}{\text{dosis 20 tablet}} \times \text{berat serbuk 20 tablet} = x \text{ mg}$$

$$\frac{0,72\text{mg}}{1.600 \text{ mg}} \times 4.832 \text{ mg} = 2,17 \text{ mg}$$

berat asetosal yang dimasukkan ke dalam Na CMC= 2,17 mg

- d. Na CMC ditimbang sebanyak 0,5 gram
- e. Untuk mengembangkan Na CMC, dipakai air panas dimana air yang digunakan 20 kali berat Na CMC. Air panas yang dipakai sebanyak 10 mL dan dimasukkan ke dalam lumpang yang telah dibersihkan.
- f. Na CMC ditaburkan ke dalam lumpang yang berisi air panas, tunggu selama 15 menit lalu gerus ad terbentuk mucilago.

g. Asetosal dimasukkan ke dalam lumpang yang berisi mucilago Na CMC 0,5 % sedikit demi sedikit gerus ad homogen.

h. Aquadest ditambahkan ad 100 mL gerus ad homogen.

### 3. Pembuatan suspensi kaptopril

Caranya : sama seperti pembuatan suspensi asetosal diatas.

#### 3.3.4 Perlakuan pada hewan

Tikus diberikan suspensi asetosal, kaptopril, dan kombinasi sesuai dosis yang direncanakan kelompok 1 dan 2 diberikan dosis asetosal 7,2 mg/KgBB dan 13,5 mg/KgBB, kelompok 3 diberikan asetosal 7,2 mg/KgBB dan kaptopril 0,45 mg/KgBB, kelompok 4 diberikan asetosal 7,2 mg/KgBB dan kaptopril 0,9 mg/KgBB, kelompok 5 diberikan asetosal 13,5 mg/KgBB dan kaptopril 0,45 mg/KgBB, kelompok 6 diberikan asetosal 13,5 mg/KgBB dan kaptopril 0,9 mg/KgBB menggunakan pensuspensi Na CMC 0,5 % sebanyak 0,5 mL setiap hari selama 4 minggu. Diharapkan dengan pemberian obat tersebut dapat mempengaruhi kadar elektrolit serum darah pada tikus. Awal perlakuan diambil darah untuk mendapatkan serum, selanjutnya diambil lagi pada hari ke 15 dan 28.

#### 3.3.5 Teknik pengambilan darah

Sebelum pengambilan sampel darah, tikus dibius terlebih dahulu dengan eter. Kemudian diambil darah pada sinus orbital dengan menggunakan pipa kapiler. Darah hewan diambil sebanyak 3 mL dan dimasukkan kedalam tabung reaksi. Setelah itu diberi label sesuai dengan penomoran pada masing-masing tabung reaksi.



### 3.3.6 Preparasi serum darah

Sampel darah yang telah diberi penomoran tadi dimasukkan kedalam sentrifugator. Darah disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm sampai terpisahnya antara serum dan bekuan darah tersebut. Setelah didapatkan serum, serum didestruksi dengan cara dipipet 0,5 mL serum yang ditambahkan aquadest dan asam nitrat yang masing-masingnya dipipet 5 mL. lalu dimasukkan ke dalam labu kjehdahl. Panaskan pada tungku api sampai larutan menjadi jernih dengan suhu  $\pm 20-100$  °C. Setelah sampel berubah menjadi jernih dan hanya tinggal setengah dari volume awal, masukkan sampel ke dalam labu ukur 10 mL dan di tambahkan aquadest sampai tanda batas. Setelah itu baru di masukkan ke dalam vial dan diberi nomor.

### 3.3.7 Pengukuran elektrolit darah

Setelah selesai preparasi serum, dilakukan pengukuran kadar elektrolit pada sampel tersebut. Elektrolit yang akan diuji adalah kalium dan natrium, dengan menggunakan alat Spektrofotometer Serapan Atom (SSA). Dimana sebelumnya dilakukan pengukuran larutan baku standard terlebih dahulu dan dilanjutkan pengukuran kadar natrium dan kalium pada masing-masing sampel.

#### 1. Pembuatan Larutan Baku $\text{NaNO}_3$ 50 ppm dan Larutan Baku $\text{KNO}_3$ 50 ppm

Larutan baku natrium 50 ppm dan larutan baku kalium 50 ppm diperoleh dari pengenceran larutan induk  $\text{NaNO}_3$  1000 ppm (@Merck) dan  $\text{KNO}_3$  1000 ppm (@Merck). Dimana larutan induk tersebut dipipet sebanyak 5 mL dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL dan ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dikocok hingga homogen sehingga di dapatkan larutan baku  $\text{NaNO}_3$  50 ppm dan  $\text{KNO}_3$  50 ppm.

a) Pembuatan Seri Standar  $\text{NaNO}_3$

Larutan standar  $\text{NaNO}_3$  dibuat dengan beberapa kadar 0,5; 1; 1,5; 2; dan 2,5 ppm. Larutan stok  $\text{NaNO}_3$  50 ppm diambil 0,5; 1; 1,5; 2; dan 2,5 mL dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL kemudian diencerkan dengan aquadest sampai tanda batas.

b) Pembuatan Seri Standar  $\text{KNO}_3$

Larutan standar  $\text{KNO}_3$  dibuat dengan beberapa kadar 0,5; 1; 2; 3; dan 4 ppm. Larutan stok  $\text{KNO}_3$  50 ppm diambil 0,5; 1; 2; 3; dan 4 mL dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL kemudian diencerkan dengan aquadest sampai tanda batas.

Masing-masing larutan standar diaspirasikan ke spektrofotometer serapan atom dan diukur absorbansinya, kemudian dibuat kurva hubungan antara konsentrasi dan absorbansinya.

c) Penentuan Kadar Natrium dan Kalium pada serum darah tikus

Larutan serum yang telah didestruksi tersebut dilakukan pengenceran. Dengan cara, untuk melakukan pengukuran kadar natrium, larutan stok serum dipipet sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam labu 100 mL. kemudian ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dikocok sampai homogen.

Sementara itu untuk melakukan pengukuran kadar kalium, larutan stok serum dipipet sebanyak 1 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL. kemudian ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dikocok sampai homogen. Setelah larutan stok dilakukan pengenceran, selanjutnya masing-masing larutan sampel diaspirasikan ke spektrofotometer serapan

atom dan diukur absorbansinya, dan setelah itu juga didapatkan konsentrasi atau kadar masing-masing sampel (Tabel.8)

## 2 . Prosedur Kerja Spektrofotometri Serapan Atom

Instrumen dan komputer dinyalakan kemudian di cek kesiapan alat (lampu katoda, gas, tekanan detektor, pemanas, dll), dan kelebihan gas dibuang. Langkah berikutnya pompa kompresor dinyalakan, lalu larutan uji diaspirasikan. Apabila ada absorbansi yang terbaca pada panjang gelombang 589,6 nm, maka cuplikan tersebut positif mengandung natrium, pada panjang gelombang 766,9 nm, maka positif mengandung kalium.

Hasil absorbansi digunakan untuk membuat kurva baku dan persamaan regresi linear, harga intersep dan slope (kemiringan). Kurva standar yang diperoleh digunakan untuk menghitung kadar natrium, dan kalium yang ada dalam sampel.

Batas deteksi dan kuantitasi dapat dihitung secara statistik melalui persamaan regresi linear dari kurva kalibrasi larutan standar. Nilai pengukuran akan sama dan nilai slope (b) pada persamaan garis linear  $y = bx + a$ , sedangkan simpangan baku blanko sama dengan simpangan baku residual.

### 3.4 Metode Pengolahan Data

Setelah semua data terkumpul, kemudian dilakukan analisis secara statistik menggunakan ANOVA (Analysis of Variance) dua arah pada program SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*).

## BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 5.1 Hasil

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh pemberian kombinasi Kaptopril dan asetosal terhadap kadar elektrolit natrium dan kalium, maka didapatkan hasil sebagai berikut:

1. Berdasarkan keterangan lolos uji etik dengan no 51/UN.16.2/KEP-FK/2020 telah menyetujui protokol pada penelitian ini (lampiran.2).
2. Hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium yang diukur menggunakan spektrofometri serapan atom dengan panjang gelombang 769,9 nm (lampiran.5)
3. Hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium yang diukur menggunakan spektrofometri serapan atom dengan panjang gelombang 589,6 nm (lampiran.5)
4. Hasil pengukuran absorban natrium kurva kalibrasi pada konsentrasi 0,5 ppm = 0,1887; 1 ppm = 0,3189; 1,5 ppm = 0,4723; 2 ppm=0,6207; 2,5 ppm= 0,8218 dari absorban tersebut didapatkan persamaan regresi linier  $y = 0,014 + 0,3136 x$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,996 (lampiran.5)
5. Hasil pengukuran absorban kalium kurva kalibrasi pada konsentrasi 0,5 ppm = 0,1518; 1 ppm = 0,2254; 2 ppm = 0,4171; 3 ppm=0,6581; 4 ppm=0,8230 dari absorban tersebut didapatkan persamaan regresi linier  $y = 0,0393 + 0,1979 x$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,998 (lampiran.5)
6. Hasil rata-rata kadar natrium serum darah (tabel.4)
7. Hasil rata-rata kadar kalium serum darah (tabel.5)

Tabel 4. Data kadar natrium serum darah

No.	Pengelompokan	Natrium (mg/L)		
		Hari 0	Hari 15	Hari 28
1	Kontrol Negatif	146,42	186,85	179,06
2	Kelompok 1	151,88	194,38	186,50
3	Kelompok 2	151,04	181,28	153,84
4	Kelompok 3	152,66	177,49	204,11
5	Kelompok 4	147,54	211,23	181,02
6	Kelompok 5	153,7	198,09	166,76
7	Kelompok 6	159,46	196,34	156,43

Tabel 5. Data kadar kalium serum darah

No.	Pengelompokan	Kalium (mg/L)		
		Hari 0	Hari 15	Hari 28
1	Kontrol Negatif	2,52	2,57	2,26
2	Kelompok 1	2,46	2,85	1,99
3	Kelompok 2	2,54	2,63	1,93
4	Kelompok 3	2,97	2,44	2,09
5	Kelompok 4	2,49	2,88	1,74
6	Kelompok 5	2,42	3,14	2,25
7	Kelompok 6	2,35	2,73	1,85

Keterangan tabel :

Kontrol Negatif : Na CMC 0,5%

Kelompok 1 : asetosal 7,2 mg

Kelompok 2 : asetosal 13,5 mg

Kelompok 3 : asetosal 7,2 mg dan kaptopril 0,45 mg

Kelompok 4 : asetosal 7,2 mg dan kaptopril 0,9 mg

Kelompok 5 : asetosal 13,5 mg dan kaptopril 0,45 mg

Kelompok 6: asetosal 13,5 mg dan kaptopril 0,9 mg

## 5.2 Pembahasan

Pada penelitian ini sampel yang digunakan asetosal, kaptopril dan kombinasinya yang dibuat dalam bentuk suspensi. Obat didapatkan di salah satu apotek di kota Padang. Selain itu, penelitian ini juga melakukan uji kode etik yang dimana telah dilakukan di komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas ANDALAS. Tujuan dilakukannya uji kode etik ini yaitu untuk melindungi subyek penelitian/responden dari bahaya secara fisik (ancaman), psikis (tertekan, penyesalan), sosial, dan konsekuensi hukum (dituntut) sebagai akibat turut berpartisipasi dalam suatu penelitian.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian asetosal dan kombinasinya dengan kaptopril terhadap kadar elektrolit  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$  pada tikus putih jantan. Diantaranya diantaranya kelompok 1 diberikan asetosal 7,2 mg/kgBB, Kelompok 2 diberikan asetosal 13,5 mg/kgBB, Kelompok 3 diberikan kombinasi asetosal 7,2 mg/kgBB dengan kaptopril 0,45 mg/kgBB, Kelompok 4 diberikan kombinasi asetosal 7,2 mg/kgBB dengan kaptopril 0,9mg /kgBB, Kelompok 5 kombinasi diberikan asetosal 13,5 mg/kgBB dengan kaptopril 0,45 mg/kgBB, Kelompok 6 kombinasi diberikan asetosal 13,5 mg/kgBB dengan kaptopril 0,9 mg/kgBB dan kelompok kontrol negatif tidak diberikan sediaan uji hanya diberikan Na CMC 0,5 % . Sediaan uji diberikan secara peroral selama 28 hari.

Pengujian ini menggunakan hewan uji tikus galur wistar, karena tikus jantan merupakan hewan dengan model yang sesuai untuk evaluasi obat-obat. Digunakan tikus jantan dengan alasan kondisi biologisnya jantan tidak

dipengaruhi oleh perubahan hormone kelamin. Dimana tikus betina kadar estrogennya berfluktasi dengan mempengaruhi siklus estrus bila dibandingkan dengan tikus jantan (Prayogha, 2012). Sebelum dilakukan pengukuran kadar  $\text{Na}^+$  dan  $\text{K}^+$ , tikus diambil darah melalui sinus orbital untuk mendapatkan serum darah. Darah yang didapatkan disentrifusi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit sampai terpisah antara serum dan bekuan darah. Metoda yang digunakan untuk mengukur kadar natrium dan kalium adalah spektrofotometri serapan atom, karena alat ini memiliki sensitifitas yang tinggi, sangat tepat untuk analisis zat pada kadar sangat rendah dan untuk menganalisis logam (Kristianingrum, 20012).

Pengukuran kadar elektrolit serum pada tikus dilakukan sebanyak 3 kali. Pengukuran pertama dilakukan sebelum diberikan sediaan uji yang mana bertujuan untuk mengetahui kadar elektrolit serum semua tikus sebelum perlakuan. Pengukuran yang kedua dilakukan pada hari ke 15 untuk melihat apakah sudah ada perubahan kadar elektrolit serum pada tikus. Pengukuran ketiga dilakukan pada hari ke 28, untuk mengetahui perbedaan dan perubahan kadar elektrolit serum tikus pada pemberian waktu subkronik pada masing-masing kelompok. Sebelum dilakukan pengukuran menggunakan AAS, serum didestruksi terlebih dahulu, tujuannya untuk melarutkan atau mengubah sampel menjadi bentuk garam sebagai materi yang dapat diukur sehingga kandungan unsur-unsur didalamnya dapat dianalisis. Destruksi yang digunakan yaitu destruksi basah karena metode destruksi basah lebih baik daripada cara kering (Rusnawati, 2018). Data dari AAS hasil destruksi serum dapat dilihat pada (lampiran 5). Hasil data



AAS dianalisis dengan program SPSS page menggunakan anova dua arah (Lampiran 7).

Berdasarkan hasil data kadar natrium (tabel 4) serum darah pada hari ke 15 dibandingkan pada hari 0 mengalami kenaikan. Kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif pada hari ke 15 terhadap kelompok 1 (194,38 mg/L), kelompok 4 (211,23 mg/L), kelompok 5 (198,09 mg/L), kelompok 6 (196,34 mg/L) mengalami peningkatan sedangkan kelompok 2 (181,28 mg/L) dan kelompok 3 (177,49 mg/L) mengalami penurunan. Sementara itu pada hari ke 28 dibandingkan hari ke 15 mengalami penurunan. Kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif pada hari ke 28 kelompok 2 (153,84 mg/L), kelompok 5 (166,76 mg/L), kelompok 6 (156,43 mg/L) mengalami penurunan sedangkan pada kelompok 1 (186,50 mg/L), kelompok 3 (204,11), kelompok 4 (181,02 mg/L) mengalami peningkatan.

Dapat dilihat, jika dibandingkan dengan kelompok kontrol ternyata bahwa pada kelompok 1 (186,50 mg/L) dengan pemberian asetosal dengan dosis 7,2 mg kadarnya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok 2 (153,84 mg/L) dengan pemberian asetosal dengan dosis 13,5 mg/kgBB. Kemudian pada pemberian kombinasi asetosal dengan kaptopril, yang memiliki kadar lebih tinggi yaitu kelompok 3 (204,11 mg/L) dengan pemberian asetosal 7,2 mg dan kaptopril 0,45 dan kelompok 4 (181,02 mg/L) dengan pemberian asetosal 7,2 mg dengan kaptopril 0,9 mg selama 28 hari menyebabkan peningkatan kadar  $\text{Na}^+$ . Hal ini terjadi karena peningkatan kadar aldosterone yang menyebabkan reabsorpsi  $\text{Na}^+$  dan air. Sehingga menyebabkan kadar  $\text{Na}^+$  menjadi tinggi (Hall, 2006).

Setelah dianalisis statistik ANOVA 2 arah perlakuan antara waktu, kelompok, dan antara waktu dengan kelompok berbeda signifikan  $P < 0,05$  yang menandakan adanya perbedaan signifikan. Kemudian analisis dilanjutkan dengan uji duncan untuk melihat perbedaan signifikan pada lama pemberian sedangkan benfferoni untuk melihat adanya perbedaan signifikan antar kelompok.

Pada analisis waktu, terjadi perbedaan bermakna pada hari ke 0 ke 15 dan ke 28 untuk masing-masingnya. Untuk data hari ke 15 (192,2405 mg/L) mengalami kenaikan terhadap data hari ke 0 (151,8129 mg/L) dan data hari ke 28 (175,3438 mg/L) mengalami penurunan terhadap hari ke 15 (192,2405 mg/L). Hal ini terjadi sesuai dengan teori karena dengan pengambilan darah sebanyak 3 ml terjadi pengurangan darah sehingga mempengaruhi hasil dari pengukuran.

Pengambilan darah menyebabkan terjadinya penurunan volume darah, dimana penurunan volume darah ini menyebabkan penurunan curah jantung. Alasan mengapa keadaan ini dapat menurunkan curah jantung disebabkan karena kehilangan darah akan menurunkan pengisian pembuluh darah sehingga tidak cukupnya darah dalam pembuluh darah perifer untuk menimbulkan tekanan vaskular perifer yang cukup tinggi untuk mendorong darah kembali ke jantung. Selain itu juga tekanan pembuluh darah menurun menyebabkan laju filtrasi ginjal juga menurun. Dengan adanya homeostasis ginjal, ginjal akan menghasilkan sistem renin angiotensin aldosterone (SRAA) yang akan meningkatkan tekanan pembuluh darah dan tekanan hidrostatik ginjal yang menurun (Hall, 2006). Perubahan fungsi dari ginjal menyebabkan lepasnya suatu enzim dari ginjal yang disebut dengan renin. Peningkatan dari sekresi renin ini meningkatkan pembentukan Angiotensin II dan aldosterone. Dimana peningkatan kadar dari

aldosterone ini menyebabkan meningkatnya reabsorpsi dari  $\text{Na}^+$  dan air oleh tubulus ginjal. (Gilman, 2011).

Untuk melihat signifikansi dilanjutkan dengan uji lanjutan benfferoni (lampiran 6) . Kelompok 2 berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif dengan nilai signifikan ( $p < 0,05$ ). Kelompok 2 terjadinya perbedaan yang signifikan antara kelompok 1, 3, dan 4 yang ditandai dengan ( $p < 0,05$ ). Sedangkan pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok 1,2,3,4,5,6 tidak terjadinya perbedaan yang tidak bermakna ditandai dengan ( $p > 0,05$ ). sehingga dapat disimpulkan kelompok 1 pemberian asetosal dengan dosis 7,2 mg terjadi peningkatan, kelompok 4 (pemberian dosis kombinasi asetosal 7,2 mg dan kaptopril 0,9 mg), dan kelompok 3 (pemberian asetosal 7,2 mg dan kaptopril 0,45), mengalami peningkatan. Hal ini terjadi dimana kombinasi obat ini mempengaruhi kadar  $\text{Na}^+$  menjadi tinggi Dengan mempengaruhi mekanisme aldosterone yang dapat meningkatkan reabsorpsi  $\text{Na}^+$  dan air, sehingga membuat ginjal menahan natrium dan air. Selain itu juga dapat dilihat bahwa dengan pemberian asetosal dosis 7,2 mg dan ketika dikombinasikan dengan kaptopril dosis 0,4 mg/kgBB dan 0,9 mg/kg BB pada kelompok 3 dan 4 menyebabkan melemahnya kerja kaptopril sehingga kaptopril tidak dapat mengambat perubahan agiotensin I menjadi angiotensin II. Menyebabkan angiotensin II meningkat, Aldosteron meningkat sehingga kadar  $\text{Na}^+$  dan air menjadi meningkat. (Hall, 2006).

Kemudian dibandingkan antara kelompok 1 (pemberian asetosal 7,2 mg/kgBB) dengan kelompok 2 (pemberian asetosal 13,5 mg/kgBB) terjadi penurunan kadar  $\text{Na}^+$ . Hal ini sesuai dengan penelitian dimana pada pemberian

asetosal dapat menurunkan kadar  $\text{Na}^+$  dan air karena obat ini dilaporkan dapat menurunkan kadar  $\text{Na}^+$ . Ternyata dengan dosis asetosal yang diberikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok 1 (7,2mg/kgBB), obat mampu menurunkan kenaikan aldosterone sehingga menyebabkan penurunan dari sekresi renin sehingga angiotensin II kadarnya menjadi menurun. Dalam mekanisme ketika kadar angiotensin II mengalami penurunan menyebabkan penurunan ekresi  $\text{Na}^+$  dan air dalam urin sehingga menyebabkan kadar natrium berkurang (Gilman, 2011).

Kemudian tikus diberikan obat dengan dosis asetosal yang lebih tinggi (13,5 mg/kgBB) dan dikombinasikan dengan kaptopril dosis 0,9 mg/kgBB dan 0,45 mg/kgBB dan diberikan setiap hari selama 28 hari malah membuat kerja dari asetosal menjadi meningkat dan kadar angiotensin II dan aldosterone melemah. sehingga Pada keadaan-keadaan ini, sekresi renin dihambat. Dengan demikian, karena angiotensinogen tidak diaktifkan menjadi angiotensin I dan II, sekresi aldosteron tidak terangsang. Tanpa aldosteron, tidak terjadi reabsorpsi kecil  $\text{Na}^+$  dependen-aldosteron di segmen distal tubulus. Malahan,  $\text{Na}^+$  yang tidak direabsorpsi ini kemudian keluar bersama urine. Tanpa aldosteron, pengeluaran terus-menerus sebagian kecil  $\text{Na}^+$  yang terfiltrasi ini dapat dengan cepat mengeluarkan kelebihan  $\text{Na}^+$  dari tubuh sehingga kadar  $\text{Na}^+$  menjadi menurun (Sherwood, 2012). Selain itu juga dapat terjadi karena hilangnya stimulus rasa haus karna efek dari pengambilan darah yang terlalu banyak sehingga terjadi penurunan volume dan tekanan darah, yang dapat mengaktifkan mekanisme rasa haus melalui refleks kardiovaskular (Hall, 2006).

Berdasarkan hasil data kadar kalium (tabel 5) serum darah pada hari ke 15 dibandingkan pada hari 0 mengalami kenaikan. Kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif pada hari ke 15 terhadap kelompok 1 (2,85 mg/L), kelompok 2 (2,63 mg/L), kelompok 4 (2,88 mg/L), kelompok 5 (3,14 mg/L), kelompok 6 (2,73 mg/L) mengalami peningkatan sedangkan kelompok 3 (2,44 mg/L) mengalami penurunan. Sementara itu pada hari ke 28 dibandingkan hari ke 15 mengalami penurunan. Kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif pada hari ke 28 mengalami penurunan pada semua kelompok.

Berdasarkan data hasil penelitian yang di uji dengan ANOVA dua arah menunjukkan bahwa pemberian asetosal dan kombinasi asetosal dengan kaptopril memberi pengaruh secara signifikan ( $P < 0,05$ ) pada kadar  $K^+$  yang menandakan adanya perbedaan signifikan pada waktu tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok dan antara waktu dengan kelompok. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjut duncan ANOVA untuk melihat signifikan. Dari hasil uji duncan di dapatkan terjadi perbedaan bermakna pada hari ke 28 ke 15 dan ke 0 untuk masing-masingnya. Dimana pada hari ke 28 (2,0162 mg/L) mengalami penurunan kadar  $K^+$  dibandingkan hari ke 15 (2,7500 mg/L) sedangkan ke 15 (2,7500 mg/L) mengalami kenaikan dibandingkan hari ke 0 (2,0162 mg/L). Hal ini terjadi sesuai dengan teori karena dengan pengambilan darah sebanyak 3 ml terjadi pengurangan darah sehingga mempengaruhi hasil dari pengukuran.

Pengambilan darah menyebabkan terjadinya penurunan volume darah, dimana penurunan volume darah ini menyebabkan penurunan curah jantung. Alasan mengapa keadaan ini dapat menurunkan curah jantung disebabkan karena kehilangan darah akan menurunkan pengisian pembuluh darah sehingga tidak

cukupnya darah dalam pembuluh darah perifer untuk menimbulkan tekanan vaskular perifer yang cukup tinggi untuk mendorong darah kembali ke jantung. Selain itu juga tekanan pembuluh darah menurun menyebabkan laju filtrasi ginjal juga menurun. Dengan adanya homeostasis ginjal, ginjal akan menghasilkan sistem renin angiotensin aldosterone (SRAA) yang akan meningkatkan tekanan pembuluh darah dan tekanan hidrostatik ginjal yang menurun (Hall, 2006). Perubahan fungsi dari ginjal menyebabkan lepasnya suatu enzim dari ginjal yang disebut dengan renin. Peningkatan dari sekresi renin ini meningkatkan pembentukan Angiotensin II dan aldosterone. (Gilman, 2011).

Berdasarkan hasil uji duncan ANOVA dua arah terhadap kelompok uji (lampiran 7). Didapatkan hasil pada setiap kelompok tidak terjadinya perubahan bermakna, baik kelompok hewan uji maupun kelompok kontrol. Tetapi berdasarkan (Tabel 5) dapat dilihat bahwa terjadinya penurunan kadar  $K^+$  pada setiap kelompok asetosal dan kombinasinya dengan kaptopril dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini terjadi karena hewan uji yang diberikan perlakuan tidak mampu mencegah kenaikan aldosterone. Dikarenakan pengambilan darah menyebabkan penurunan dari volume darah sehingga tekanan pengisian sirkulasi darah ke jantung menjadi sedikit maka terjadilah penurunan curah jantung sehingga pembuluh darah mengecil, oleh karena itu darah yang masuk ke ginjal menjadi sedikit. Sehingga ginjal mengaktifkan renin dan menyebabkan kadarnya meningkat secara tidak langsung kadar angiotensin II dan aldosterone juga mengalami peningkatan. Dimana aldosterone bekerja pada ginjal dengan membantu ginjal mensekresikan  $K^+$  (Hall, 2006). Kemudian dapat dilihat bahwa pada kelompok yang diberikan dosis asetosal 7,2 mg/kgBB dan 13,5 mg/kgBB

mengalami penurunan kadar kalium hal ini dikarenakan asetosal dapat mengurangi prostaglandin sehingga pembuluh darah menjadi mengecil, aliran darah keginjal sedikit karena pengambilan darah menyebabkan meningkatnya aldosterone sehingga kadar  $K^+$  menjadi menurun (Hall, 2006).

Dan begitu sebaliknya, dimana seharusnya dengan pemberian asetosal kaptopril pada variasi dosis kombinasi dapat menghambatan pembentukan angiotensin II, secara bermakna akan menurunkan kadar aldosterone (Hall, 2006). Sehingga menyebabkan kadar  $K^+$  di dalam darah tikus tinggi. Sedangkan efek dari pemakaian asetosal tunggal dapat menghambat sintesis prostaglandin sehingga menyebabkan menurunnya  $K^+$  karena pelepasan renin menurun. Sehingga ketika dikombinasi dengan kaptopril menyebabkan terjadinya kenaikan kadar  $K^+$  (Gilman, 2011). Diketahui bahwa pengaturan dari sekresi aldosterone sangat berkaitan dengan pengaturan besarnya kadar elektrolit terkhususnya  $K^+$ . Sehingga jika pemakaian kombinasi ini digunakan pada jangka panjang serta pengambilan darah yang tidak terlalu banyak bisa saja dapat menyebabkan kenaikan mencapai 60 sampai 100 persen diatas normal tidak terelakan akan menyebabkan kadar  $K^+$  meningkat (Hall, 2006).

Setelah dilakukan penelitian ini dapat dilihat bahwa pemberian obat asetosal dan kombinasinya mempengaruhi kadar elektrolit serum darah tikus yaitu pada  $Na^+$  dan  $K^+$ . sehingga pada manusia, terkhususnya untuk pemakaian klinis obat asetosal dan kombinasinya dengan kaptopril harus dilakukan monitoring agar tidak terjadinya suatu interaksi obat yang menyebabkan efek yang tidak diinginkan terutama pada pasien yang mengalami gagal jantung.

## BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

1. Pemberian asetosal dosis 7,2 mg/kgBB dapat meningkatkan kadar  $\text{Na}^+$  ( $p < 0,05$ ) dan tidak mempengaruhi kadar  $\text{K}^+$  ( $p > 0,05$ ).
2. Pemberian asetosal dosis 7,2 mg/kgBB dan kaptopri 0,45 mg/kgBB dan asetosal dosis 0,72 mg/kgBB dan kaptopril 0,9 mg/KgBB dapat meningkatkan kadar  $\text{Na}^+$  ( $p > 0,05$ ) dan semua perlakuan menurunkan kadar  $\text{K}^+$  ( $p > 0,005$ ).
3. Pada lama pemberian kombinasi asetosal dengan kaptopril dapat meningkatkan kadar  $\text{Na}^+$  pada hari ke 15 dibandingkan hari ke 28. ( $p < 0,05$ ). Ternyata pada pemberian kombinasi asetosal dosis (13,5 mg/kgBB) dapat menurunkan kadar  $\text{Na}^+$ , sebaliknya asetosal dosis (7,2 mg/kgBB) meningkatkan kadar  $\text{Na}^+$  pada hari ke 28 dengan kombinasi kaptopril, sedangkan untuk kadar  $\text{K}^+$  terjadinya penurunan pada semua kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ).

### 5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan variasi dosis kombinasi asetosal dan kaptopril dengan penambahan waktu yang lebih lama serta pengambilan darah dengan jumlah yang sedikit.



## DAFTAR PUSTAKA

- Annuryanti, F., Moechtar, J., & Darmawati, A. (2013). Kandungan Salisilat Bebas Dalam Tablet Asetosal. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(2), 1–5.
- Baxter, Karen. (2006). Book Review: Stockley's Drug Interactions, 7th Edition. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(6), 1219–1219.
- Bylund, D. B., Medical, N., & States, U. (2017). Human Pharmacokinetics Pharmacokinetic Properties. July, 1–6.
- Catto, N. M (2013). In H.Natadidjaja, *keseimbangan cairan dan elektrolit*. Jakarta : Binarupa Aksara.
- Coates, D. (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 35(6), 769–773.
- Darwis D, Moenadjat Y, Nur B.M, Masjid A S, Siregar P, Aniwidyaningsih W, dkk, ' Fisiologi Keseimbangan Air dan Elektrolit' dalam Gangguan Keseimbangan Air-Elektrolit dan Asam-Basa, Fisiologi, Patofisiologi, Diagnosis dan tatalaksana, ed. Ke-2, FK-UI, Jakarta, 2008, hh. 29-114.4.
- Dipiro, Joseph T., Talbert, Robert L., Yee, Gary C., Matzke, Gary A., Wells, Barbara G., Posey, Michael, 2011. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 8 th edition. New York: The McGraw-Hill Companies ISBN: 978-0-07-164326- 9. Chapter 27.
- Dirjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia VI*. Departemen Kesehatan RI : Jakarta.
- Durrieu, G., Olivier, P., & Montastruc, J. L. (2005). COX-2 inhibitors and arterial hypertension: An analysis of spontaneous case reports in the Pharmacovigilance database. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(8), 611–614.
- Emmett M. and wiederkehr M.K, 'Disorders of potassium Balance: Hypokalemia and Hyperkalemia' In: Lange Current Diagnosis and Treatment Nephrology and hypertension, McGraw Hill Companies Inc, 2009, pp. 3241. Sherwood, ' The urinary system' in : Human physiology from cell to system, 7<sup>th</sup> Ed. Brooks/Cole, USA, 2010, pp. 510-557.
- Fernández-Llama, P., Ecelbarger, C. A., Ware, J. A., Andrews, P., Lee, A. J., Turner, R., Nielsen, S., & Knepper, M. A. (1999). Cyclooxygenase inhibitors increase Na-K-2Cl cotransporter abundance in thick ascending limb of Henle's loop. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 277(2 46-2), 219–226.

- Fischbach F, Dunning M.B, Talaska F, Barnet M, Schweitzer T.A, Strandell C, et al, 'Clorida, Potassium, Sodium' In: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Test, 8<sup>th</sup> Ed, Lippincott williams and Wilkins*, 2009, pp. 9971009.
- Ganiswara S.G. 2016. *Farmakologi dan Terapi*, edisi VI, jakarta: bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia . hlm 358-359.
- Gadjar I. G dan Rohman A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal 389-392.
- Goodman and Gilman, 2011, *Manual Farmakologi dan Terapi edisi 11*, Buku kedokteran EGC, Jakarta.
- Hall, & Guyton. (2006). *Textbook of Medical Physiology* (XII ed.). (R. Grullow, Ed.) Amerika Serikat: william Schmidt.
- Harirforoosh, S., Asghar, W., & Jamali, F. (2013). *Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 16(5)*, 821–847.
- Haswell, S. J. 1991. *Atomic Absorption spectrometry, Theory, Design, and Applications*, Elsevier, New York.
- Hidayati, N. L. D., & Sukma, E. J. (2015). Uji Aktivitas Antitrombotik Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Rosc Var. Sunti Val.) Terhadap Mencit Betina Galur Swiss Webster. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 14(1), 18.
- Imananta, F. P., & Sulistiyarningsih. (2018). Artikel Tinjauan: Penggunaan Nsaids (Non Steroidal Anti Inflammtoary Drugs) Menginduksi Peningkatan Tekanan Darah Pada Pasien Arthritis. *Farmaka*, 16, 72–79.
- ISO. 2016. *ISO Indonesia Informasi Spesialite obat volume 50*. PT. ISFI Penerbitan. Jakarta.
- Katzung, B. (2010). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Dalam obat-obat Kardiovaskular-ginjal. Jakarta: EGC
- Khopkar, S.M. 2003. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Diterjemahkan oleh A. Saptorahardjo. Jakarta: UI-Press.
- Klutts J.S. and Scott M.G. *Physiology and disorders of Water, Electrolyte, and AcidBase Metabolism*“ In: *Tietz Text Book of Clinical Chemistry and*

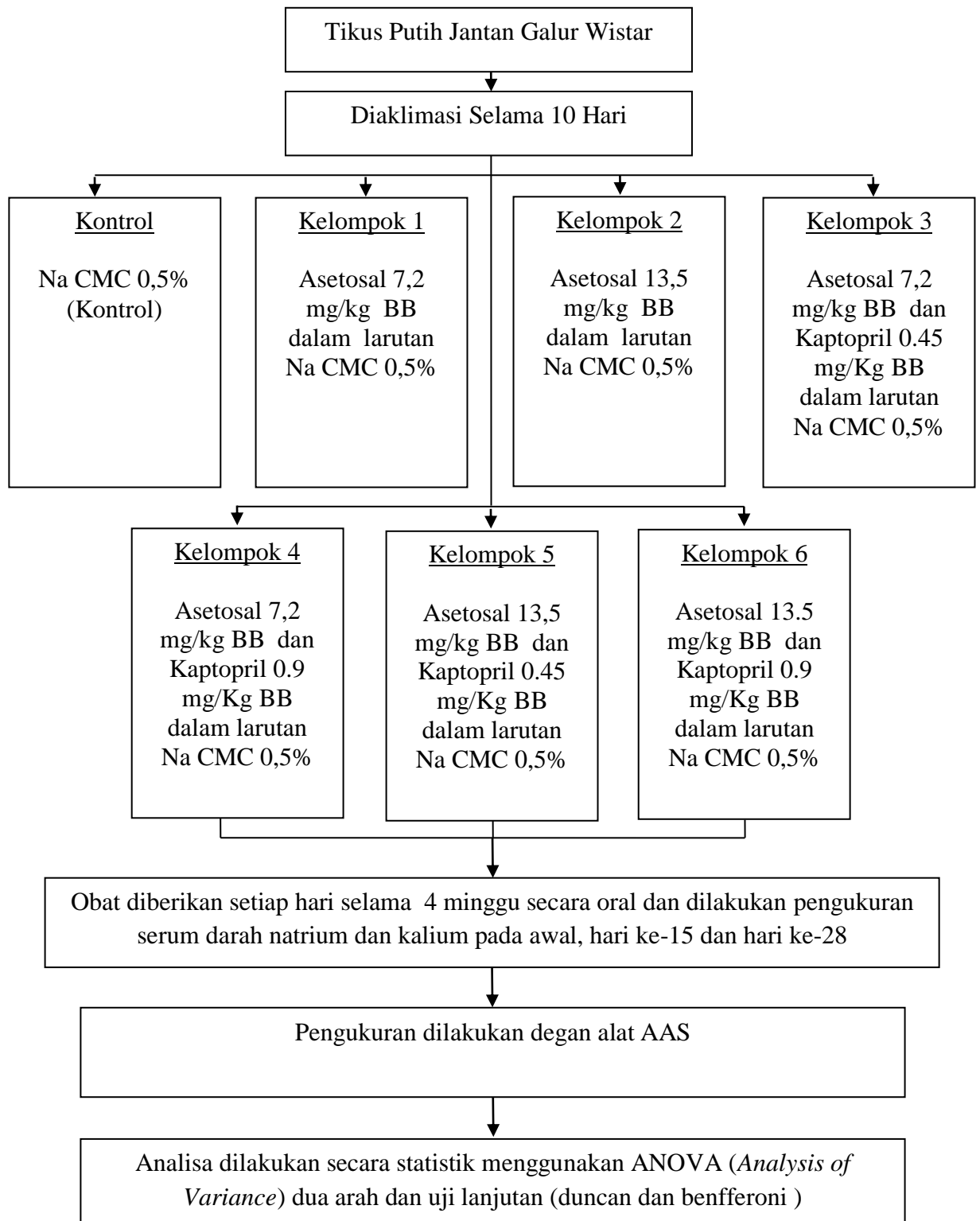
Molecular Diagnostics, 4th Ed. Vol.1, Elsevier Saunders Inc., Philadelphia, 2006, pp. 1747-1775.

- Kristianingrum, S. (2012). Kajian Berbagai Proses Destruksi Sampel dan Efeknya. *Seminar Nasional Penelitian, Pendidikan Dan Penerapan MIPA*, 2(3), 195–202.
- Lam, C. S. P. (2015). *Heart failure in Southeast Asia : facts and numbers*. 46–49. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12036>.
- Lovell A., and Ernst M. 2017. Drug Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*, 19(39): 1-12
- Miladiyah, I . (2012). *Therapeutic Drug Monitoring ( TDM ) pada Penggunaan Aspirin sebagai Anti Rematik Therapeutic Drug Monitoring (TDM ) in The Use of Aspirin as*. 4(2), 210–226.
- Miles,Sarah., Brian Furman., (2018). Aspirin. 1–6. Marshall University School of Medicine, Huntington, WV, United State ., United kingdom
- Mozayani, ashraf. Raymon, P. L (2012). *Buku ajar Interaksi Obat: pedoman klinis dan forensik*. Penerbit Buku Kedokteran EGC . Jakarta. hlm 218-301.
- O’callaghan C, ‘*Sains Dasar Ginjal dan Gangguan Fungsi Metabolik Ginjal’ At a Glance Sistem Ginjal*, Edisi Kedua, Penerbit Erlangga, Jakarta, 2009 hh.22-68
- Prasetyo, Eko., Detari, Wijayanti. 2015. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Penyakit Hipertensi Disertai Gagal Ginjal Kronik (ICD I12,0) Pasien Geriatri Rawat Inap di RSUD A. W. Sjahranie Samarinda pada Tahun 2012 dan 2013 dengan Metode ATC/DDD, *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol.12 hal 23-32.
- Prayogha PKG. Profil Hormon Ovari Sepanjang Siklus Estrus Tikus ( *Rattus norvegicus* ) Betina Menggunakan Fourier Transform Infrared ( Ftir ) Profil Hormon Ovari Sepanjang Siklus Estrus Tikus ( *Rattus norvegicus* ) Betina Menggunakan Fourier Transform Infrared ( Ftir ). 2012;22.
- Priest G, Smith B and Heitz, ‘9180 Electrolyte Analyzer Operator’s Manual’ 1<sup>st</sup> Ed, *AVL Scientific Corporation*, USA, 1996, pp. 1-120
- Prihatiningsih, D., & Sudyasih, T. (2018). Perawatan Diri Pada Pasien Gagal Jantung. *Jurnal Pendidikan Keperawatan Indonesia*, 4(2). <https://doi.org/10.17509/jpki.v4i2.13443>.

- Raimon. 1993. Perbandingan Metoda Destruksi Basah dan Kering Secara Spektrofotometri Serapan Atom. Lokakarya Nasional Jaringan Kerjasama Kimia Analitik Indonesia. Yogyakarta.
- Rusnawati, Yusuf, B., & Alimuddin. (2018). Perbandingan Metode Destruksi Basah Dan Destruksi Kering Terhadap Analisis Logam Berat Timbal ( Pb ) Pada Tanaman Rumpuk Bebek ( Lemna Minor ) The Comparison Wet Destruction Methods And Dry Destruction Of Lead Metal Analysis ( Pb ) On Duck Grass Plants ( . *Prosiding Seminar Nasional Kimia 2018*, 73–76.
- Roger, V. L. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circulation Research*, 113(6), 646–659. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>.
- Setiawati, A, & Nafrialdi. 2012. *Farmakologi dan terapi (5<sup>th</sup> ed)*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Sherwood L. (2012) .*Gangguan Keseimbangan Elektrolit : Fisiologi Manusia dari Sel* Edisi 6. Jakarta: EGC;
- Singer G.G and Brenner B.M. 2008 ‘Fluid and Electrolyte Disturbances’ In: Harrison’s Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> Ed, Vol. 1, McGraw Hill Companies USA, pp. 274-287.
- Sjamasuhidajat.R. (2010). *Buku ajar ilmu bedah. Edisi 3*. EGC. Jakarta. Hal:166-175.
- Skoog. D. A., Donald M. West, F. James Holler, Stanley R. Crouch. 2000. Fundamental of analytical Chemistry. Hardcover: 992 pages, Publisher: Brooks Cole.
- Sudewa, Ari IB. Siklooksigenase, jalur arakidonat, dan nonsteroidal antiinflammatory drugs. Fak Kedokt Univesitas Udayana. 2017
- Sudoyo, W Aru, dkk. (2010). *Buku Ajar Ilmu penyakit Dalam Jilid II Edisi V*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departement Ilmu Penyakit Dalam FK UI hal : 1359-1362.
- Sugiarti. (2008). *Uji Antihipertensi Obat BC pada Tikus Putih*. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia Depok . hal:2.
- Sulistiyowatiningsih, E., Nurul Hidayati, S., & Febrianti, Y. (2016). Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Dengan Gangguan Fungsi Ginjal Di Instalasi Rawat Inap Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta Periode 2009-2013. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(1), 35–43. <https://doi.org/10.20885/jif.vol12.iss1.art4>

- Suseno, D., & Syam, A. F. (2018). Management of Antithrombotic in Endoscopic Procedures Manajemen Terapi Antitrombotik pada Prosedur Endoskopi. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 5(1), 46–51.
- Sutherland, M. 2002. Role of Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase in Hepoxilin A3 Biosynthesis in Human Platelets and Biological Actions of Hepoxilin A3 on Human Neutrophils. Berlin: Freien Universitat
- Sweetman C.S (editor), *Martindale The Complete Drug Reference*, 33th edition, Pharmaceutical Press, London, UK, 2002, p. 14-18.
- Wayan, N., Pandani, P., Indrajaya, T., Syakurah, R. A., Studi, P., Dokter, P., Kedokteran, F., Sriwijaya, U., Ikm, B. I., Kedokteran, F., & Sriwijaya, U. (2018). Obat-Obat Antitrombotik yang Digunakan pada Pasien Infark Miokard Akut di Rsup Mohammad Hoesin Palembang seperti keterlambatan mencari pengobatan , besar dalam pengelolaan IMA. Antitrombotik trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus. *Biomedical Journal*, 4(3), 106–111.
- Wilson L.M, *Keseimbangan Cairan dan Elektrolit serta Penilaiannya* dalam: Patofisiologi Konsep Klinis Proses-proses Penyakit, Edisi Ke-4, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1995, hh.283301.
- Winarna, Rismawaty, S., & Musafira. (2015). Analisis Kandungan Timbal Pada Buah Apel ( *Pyrus Malus . L* ) Yang Dipajangkan Dipinggir Jalan kota Palu Menggunakan. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(3), 32–45.
- Yaswir, R., & Ferawati, I. (2012). *T Tinjauan Pustaka Fisiologi dan Gangguan Keseimbangan Natrium , Kalium dan Klorida serta Pemeriksaan Laboratorium*. 1(2), 80–85.
- Zheng, L., & Du, X. (2014). Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Hypertension. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 69(2), 209–211.

## Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian



## Lampiran 2. Ethical Clearance



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](mailto:dekanat@fk.Unand.ac.id)

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL**

No : 51 /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:

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI KAPTOPRIL DENGAN ASETOSAL TERHADAP  
KADAR ELEKTROLIT SERUM DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

Nama Peneliti Utama : Winda Triandini  
Nama Institusi : Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia (STIFI) Yayasan 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 3. Perhitungan Dosis

#### 1. Perhitungan Na CMC 0,5 %

$$\begin{aligned}\text{Dosis Na CMC 0,5 \%} &= \frac{0,5 \text{ g}}{100 \text{ mL}} \\ &= \frac{500 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \\ &= 5 \text{ mg/mL}\end{aligned}$$

#### 2. Perhitungan Asetosal

$$\text{Dosis asetosal untuk manusia} = 80 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis asetosal untuk tikus 200 g} = 80 \text{ mg} \times 0,018 = \frac{1,44 \text{ mg}}{200 \text{ g BB}}$$

$$\text{VAO} = \frac{0,5 \text{ mL}}{200 \text{ g/BB}}$$

$$\begin{aligned}\text{Kosentrasi} &= \frac{\text{Dosis} \left( \frac{\text{mg}}{\text{KgBB}} \right) \times \text{BB}}{\text{VAO}} \\ &= \frac{7,2 \text{ mg/Kg} \times 0,2 \text{ kg}}{0,2 \text{ mL}} = 2,88 \text{ mg/mL} \\ &= \frac{0,0288 \text{ g}}{100 \text{ mL}} = 0,0288 \%\end{aligned}$$

$$\text{Dosis asetosal untuk manusia} = 150 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis kaptopril untuk tikus 200 g} = 150 \text{ mg} \times 0,018 = \frac{2,7 \text{ mg}}{200 \text{ g BB}}$$

$$\text{VAO} = \frac{0,5 \text{ mL}}{200 \text{ g/BB}}$$

$$\begin{aligned}\text{Kosentrasi} &= \frac{\text{Dosis} \left( \frac{\text{mg}}{\text{KgBB}} \right) \times \text{BB}}{\text{VAO}} \\ &= \frac{13,5 \text{ mg/Kg} \times 0,2 \text{ kg}}{0,5 \text{ mL}} = 5,4 \text{ mg/mL} \\ &= \frac{0,054 \text{ g}}{100 \text{ mL}} = 0,054 \%\end{aligned}$$



### 3. Perhitungan kaptropil

$$\text{Dosis kaptropil untuk manusia} = 25 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis kaptropil untuk tikus 200 g} = 25 \text{ mg} \times 0,018 = \frac{0,45 \text{ mg}}{200 \text{ g BB}}$$

$$\text{VAO} = \frac{0,5 \text{ mL}}{200 \text{ g/BB}}$$

$$\begin{aligned} \text{Kosentrasi} &= \frac{\text{Dosis} \left( \frac{\text{mg}}{\text{KgBB}} \right) \times \text{BB} \text{ (kg)}}{\text{VAO}} \\ &= \frac{2,25 \text{ mg/kg BB} \times 0,2 \text{ kg}}{0,5 \text{ mL}} = 0,9 \text{ mg/mL} \end{aligned}$$

$$= \frac{0,009 \text{ mg/mL}}{100 \text{ mL}} = 0,009 \%$$

$$\text{Dosis kaptropil untuk manusia} = 50 \text{ mg}$$

$$\text{Dosis kaptropil untuk tikus 200 g} = 50 \text{ mg} \times 0,018 = \frac{0,9 \text{ mg}}{200 \text{ g BB}}$$

$$\text{VAO} = \frac{0,5 \text{ mL}}{200 \text{ g/BB}}$$

$$\begin{aligned} \text{Kosentrasi} &= \frac{\text{Dosis} \left( \frac{\text{mg}}{\text{KgBB}} \right) \times \text{BB} \text{ (kg)}}{\text{VAO}} \\ &= \frac{2,25 \text{ mg/kg BB} \times 0,2 \text{ kg}}{0,5 \text{ mL}} = 0,9 \text{ mg/mL} \end{aligned}$$

$$= \frac{0,009 \text{ mg/mL}}{100 \text{ mL}} = 0,009 \%$$

#### Lampiran 4. Perhitungan Pembuatan Larutan Standar $\text{NaNO}_3$ dan $\text{KNO}_3$

##### 1. Pembuatan larutan standar $\text{NaNO}_3$

Larutan standar  $\text{NaNO}_3$  1000 ppm dilakukan pengenceran menjadi 50 ppm dengan mengambil sebanyak 5 mL lalu diencerkan kedalam labu ukur 100 mL

Perhitungannya :

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 100 \text{ mL} \cdot 50 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 5 \text{ mL}$$

Pembuatan seri standar  $\text{NaNO}_3$  dalam labu ukur 100 mL dari pengenceran 50 ppm

Untuk 0,5 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 0,5 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,5 \text{ mL}$$

Untuk 1 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 1 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 1 \text{ mL}$$

Untuk 1,5 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 1,5 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 1,5 \text{ mL}$$

Untuk 2 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 2 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 2 \text{ mL}$$

Untuk 2,5 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 2,5 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 2,5 \text{ mL}$$

Larutan stok 50 ppm dipipet sebanyak masing-masing sebanyak 0,5 mL, 1 mL, 1,5 mL, 2 mL, 2,5 mL kemudian dimasukkan kedalam labu takar 50 mL dan diencerkan dengan aquabides steril sampai tanda batas

## 2. Pembuatan larutan standar $\text{KNO}_3$

Larutan standar  $\text{KNO}_3$  1000 ppm dilakukan pengenceran menjadi 50 ppm dengan mengambil sebanyak 5 mL lalu diencerkan kedalam labu ukur 100 mL

Perhitungannya :

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 100 \text{ mL} \cdot 50 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 5 \text{ mL}$$

Pembuatan seri standar  $\text{KNO}_3$  dalam labu ukur 100 mL dari pengenceran 50 ppm

Untuk 0,5 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 0,5 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 5 \text{ mL}$$

untuk 3 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 3 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 3 \text{ mL}$$

Untuk 1 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 1 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 1 \text{ mL}$$

untuk 5 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 5 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 5 \text{ mL}$$

Untuk 2 ppm

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 50 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \cdot 2 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 2 \text{ mL}$$

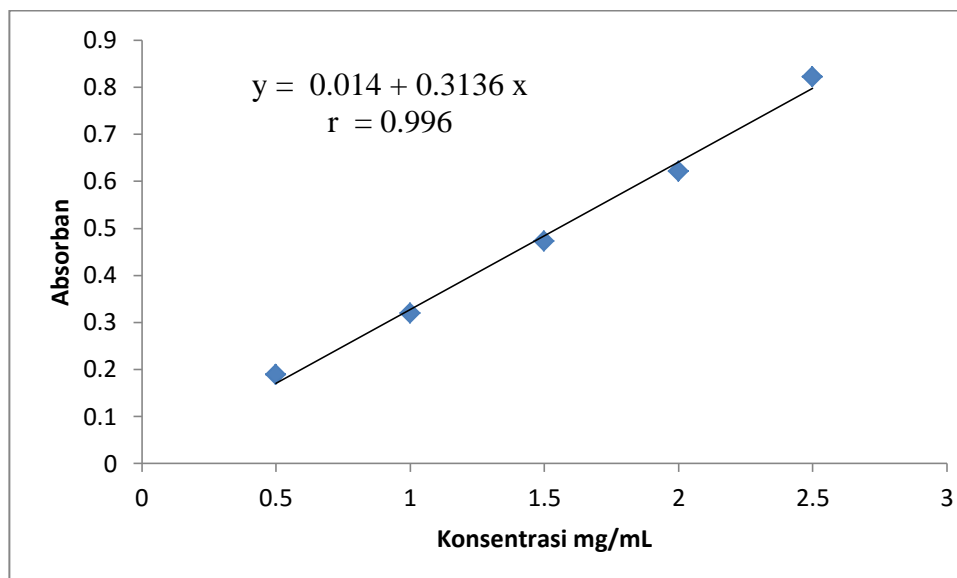
Larutan stok 50 ppm dipipet sebanyak masing-masing sebanyak 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL kemudian dimasukkan kedalam labu takar 50 mL dan diencerkan dengan aquabides steril sampai tanda batas

## Lampiran 5. Hasil Pengukuran Larutan Standar Natrium dan Kalium

**Tabel 6.** Hasil pengukuran Absorban Larutan Baku Standar Natrium Pada Lampu

Katoda Dengan Panjang Gelombang  $\lambda = 589,6 \text{ nm}$

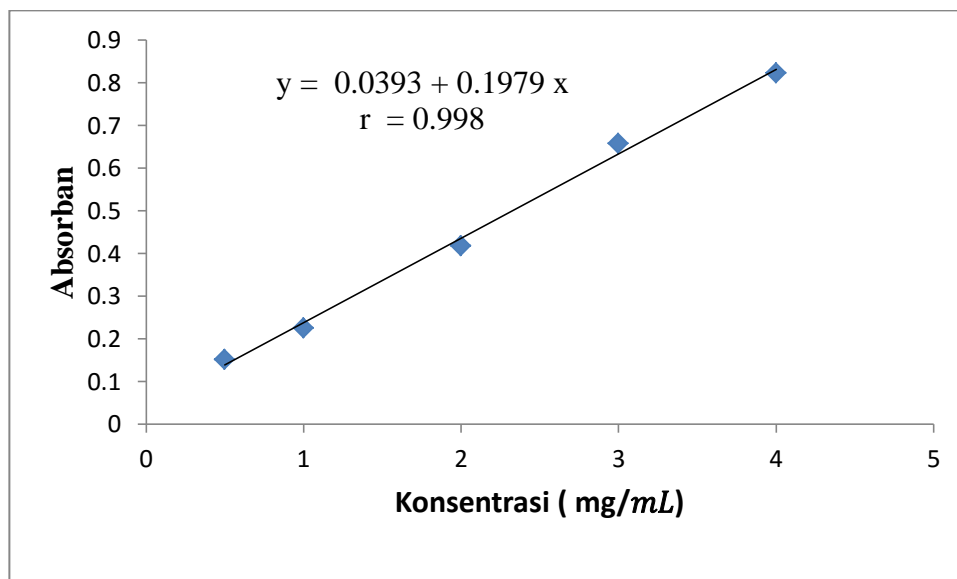
No	Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorban
1	0,5	0,1887
2	1	0,3189
3	1,5	0,4723
4	2	0,6207
5	2,5	0,8218



**Gambar 6.** Kurva Kalibrasi Larutan Standar Natrium

**Tabel 7.** Hasil pengukuran Absorban Larutan Baku Standar kalium pada Lampu Katoda Dengan Panjang Gelombang  $\lambda = 769,9 \text{ nm}$

No	Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorban
1	0,5	0,1518
2	1	0,2254
3	2	0,4171
4	3	0,6581
5	4	0,8230



Gambar 5. Kurva Kalibrasi Larutan Standar Kalium

**Tabel 8** .Perhitungan Persamaan Regresi Larutan Baku Standar Natrium Pada Lampu Katoda Dengan Panjang Gelombang  $\lambda = 589,6 \text{ nm}$

No	X	Y	X <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>	X.Y
1	0,5	0,1887	4	0,0841	0,58
2	1	0,3189	16	0,164836	1,624
3	1,5	0,4723	36	0,2809	3,18
4	2	0,6207	64	0,400689	5,064
5	2,5	0,8218	100	0,606841	7,79
	$\Sigma X = 7,5$	$\Sigma Y = 2,4224$	$\Sigma X^2 = 13,75$	$\Sigma Y^2 = 1,421$	$\Sigma X.Y = 4,4175$

Keterangan :

x = Konsentrasi Hidroksiprolin  $\mu\text{g/mL}$

y = Serapan pada  $\lambda = 589,6 \text{ nm}$

Persamaan Regresi :  $y = a + bx$

a. Koefisien Korelasi (r)

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{[(n \sum x^2) - (\sum x)^2] (n \sum y^2 - (\sum y)^2)}}$$

$$= \frac{5(4,4175) - (7,5)(2,4224)}{\sqrt{[5(13,75) - (7,5)^2] \cdot (5)(1,421) - (2,4224)^2}}$$

$$= \frac{22,0875 - 18,168}{\dots}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\sqrt{[(68,75 - 56,25)(7,105 - 5,8680)]}}{3,9195} \\
&= \frac{3,9195}{\sqrt{(12,5)(1,237)}} \\
&= \frac{3,9195}{\sqrt{15,4625}} \\
&= \frac{3,9195}{3,9322} \\
&= 0,996
\end{aligned}$$

b. Koefisien Regresi

$$\begin{aligned}
b &= \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \\
&= \frac{5(4,4175) - (7,5)(2,4224)}{5(13,75) - (7,5)^2} \\
&= \frac{22,087 - 18,168}{68,75 - 56,25} \\
&= \frac{3,9195}{12,5} \\
&= 0,3136
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a &= \frac{\sum y - b \sum x}{n} \\
&= \frac{2,4224 - (0,3136)(7,5)}{5} \\
&= \frac{2,4224 - 2,352}{5} \\
&= \frac{0,0704}{5} \\
&= 0,014
\end{aligned}$$

Jadi, persamaan regresi yang didapat adalah  $y = 0,014 + 0,3136 x$

**Tabel 9** .Perhitungan Persamaan Regresi Larutan Baku Standar Kalium Pada Lampu Katoda Dengan Panjang Gelombang  $\lambda = 769,9 \text{ nm}$

No	X	Y	X <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>	X.Y
1	0,5	0,1518	0,25	0,0230	0,0759
2	1	0,2254	1	0,0508	0,2254
3	2	0,4171	4	0,17397	0,8342
4	3	0,6581	9	0,4330	1,9743
5	4	0,8230	16	0,6773	3,292
	$\sum X = 10,5$	$\sum Y = 2,2754$	$\sum X^2 = 30,25$	$\sum Y^2 = 1,3581$	$\sum X.Y = 6,4018$

Keterangan :

x = Konsentrasi Hidroksiprolin  $\mu\text{g/mL}$

y = Serapan pada  $\lambda = 769,9 \text{ nm}$

Persamaan Regresi :  $y = a + bx$

a. Koefisien Korelasi (r)

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{[(n \sum x^2) - (\sum x)^2] (n \sum y^2 - (\sum y)^2)}}$$

$$= \frac{5(6,4018) - (10,5)(2,2754)}{\sqrt{[5 \cdot 30,25 - (10,5)^2] \cdot [5(1,3581) - (2,2754)^2]}}$$

$$= \frac{32,009 - 23,8917}{\dots}$$



$$\begin{aligned}
&= \frac{\sqrt{[(151,25 - 110,25)(6,7905 - 5,1774)]}}{8,1173} \\
&= \frac{\sqrt{(41)(1,6131)}}{\sqrt{66,1371}} \\
&= \frac{8,1173}{8,1325} \\
&= 0,998
\end{aligned}$$

b. Koefisien Regresi

$$\begin{aligned}
b &= \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \\
&= \frac{5(6,4018) - (10,5)(2,2754)}{5(30,25) - (10,5)^2} \\
&= \frac{32,009 - 23,8917}{151,25 - 110,25} \\
&= \frac{8,1173}{41} \\
&= 0,1979
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a &= \frac{\sum y - b \sum x}{n} \\
&= \frac{2,2754 - (0,1979)(10,5)}{5} \\
&= \frac{2,2754 - 2,07795}{5} \\
&= \frac{0,19745}{5} \\
&= 0,0393
\end{aligned}$$

Jadi, persamaan regresi yang didapat adalah  $y = 0,0393 + 0,1979 x$

**Tabel 10. Kadar Natrium Dan Kalium Keseluruhan**

No	Kelompok	Natrium (mg/L)			Kalium (mg/L)		
		Hari 0	Hari 15	Hari 28	Hari 0	Hari 15	Hari 28
1	Kontrol	148,6	176,3	171	2,70	2,41	2,18
		144,2	190,02	192,06	2,26	2,48	2,18
		146,4	194,24	174,14	2,60	2,84	2,42
Rata-rata		146,42	186,85	179,06	2,52	2,57	2,26
2	Kelompok 1	148,76	200,00	187,86	2,64	2,82	2,56
		152,78	189,76	186,65	2,36	2,92	1,58
		154,12	193,38	185,00	2,40	2,80	1,84
Rata-rata		151,88	194,38	186,50	2,46	2,85	1,99
3	Kelompok 2	143,04	170,58	172,58	2,94	2,10	2,46
		155,18	185,74	157,74	1,80	2,96	1,64
		154,90	187,52	131,20	2,88	2,84	1,70
Rata-rata		151,04	181,28	153,84	2,54	2,63	1,93
4	Kelompok 3	155,56	161,7	204,82	3,56	2,40	2,40
		148,10	185,68	192,79	2,56	2,70	1,96
		154,32	185,10	213,72	2,81	2,22	1,90
Rata-rata		152,66	177,49	203,77	2,97	2,44	2,09
5	Kelompok 4	149,24	204,73	162,34	2,81	3,08	1,42
		153,22	202	194,06	2,02	2,36	1,98
		140,17	226,98	186,68	2,64	3,24	1,82
Rata-rata		147,54	211,23	181,02	2,49	2,88	1,74
6	Kelompok 5	149,06	196,80	169,72	2,56	3,30	2,32
		158,34	200,10	163,8	2,04	3,22	1,68
		153,70	197,38	166,76	2,65	2,86	2,74
Rata-rata		153,7	198,09	166,76	2,42	3,14	2,25
7	Kelompok 6	159,42	204,56	161,04	2,21	2,14	1,60
		152,34	182,36	159,68	2,23	2,32	1,50
		166,62	202,12	148,58	2,60	3,74	2,46
Rata-rata		159,46	196,34	156,43	2,35	2,73	1,85

**Tabel 11. Persentase Perbandingan kadar Natrium pada hari 0, 14, 28**

No	Kelompok	Persentase (%) Perbandingan Hari 15 ke Hari 0	Persentase (%) Perbandingan Hari 28 ke Hari 15
1	Kontrol	18,68 ↑	-3,006 ↓
	Na.CMC 0,5 %	31,68 ↑	1,07 ↓
		32,09 ↑	-10,34 ↓
2	Kelompok 1	34,44 ↑	-6,07 ↓
	Asetosal 7,2 mg/KgBB	24,20 ↑	3,62 ↓
		25,47 ↑	4,33 ↓
3	Kelompok 2	19,25 ↑	1,17 ↓
	Asetosal 13,5 mg/KgBB	19,69 ↑	-15,07 ↓
		19,99 ↑	-30,03 ↓
4	Kelompok 3	3,94 ↑	26,66 ↑
	Asetosal 7,2 mg/kgBB dan Kaptopril 0,45 mg/KgBB	22,37 ↑	4,36 ↑
		19,94 ↑	15,46 ↑
5	Kelompok 4	37,34 ↑	-20,70 ↓
	Asetosal 7,2 mg/kgBB dan Kaptopril 0,9 mg/KgBB	31,83 ↑	-3,93 ↓
		61,93 ↑	-17,75 ↓
6	Kelompok 5	32,02 ↑	-13,76 ↓
	Asetosal 13,5 mg/kgBB dan Kaptopril 0,45 mg/KgBB	26,37 ↑	-18,14 ↓
		28,41 ↑	-15,51 ↓
7	Kelompok 6	28,31 ↑	-21,27 ↓
	Asetosal 13,5 mg/kgBB dan Kaptopril 0,9 mg/KgBB	19,70 ↑	-22,68 ↓
		21,30 ↑	-26,48 ↓

**Tabel 12. Persentase Perbandingan kadar Kalium pada hari 0, 14, 28**

No	Kelompok	Persentase (%) Perbandingan Hari 15 ke Hari 0	Persentase (%) Perbandingan Hari 28 ke Hari 15
1	Kontrol	-0,29 ↓	-9,54 ↓
	Na.CMC 0,5 %	9,73 ↑	-12,09 ↓
		9,23 ↑	-14,78 ↓
2	Kelompok 1	6,81 ↑	-9,21 ↓
	Asetosal 7,2 mg/KgBB	23,72 ↑	-45,89 ↓
		16,66 ↑	-34,28 ↓
3	Kelompok 2	28,57 ↑	17,14 ↓
	Asetosal 13,5 mg/KgBB	64,44 ↑	-44,59 ↓
		-1,38 ↓	-40,14 ↓
4	Kelompok 3	-1,16 ↓	0 =
	Asetosal 7,2 mg/kgBB dan Kaptopril 0,45 mg/KgBB	5,46 ↑	-27,40 ↓
		-20,99 ↓	-14,41 ↓
5	Kelompok 4	9,60 ↑	-53,89 ↓
	Asetosal 7,2 mg/kgBB dan Kaptopril 0,9 mg/KgBB	16,83 ↑	-16,10 ↓
		22,72 ↑	-43,82 ↓
6	Kelompok 5	28,90 ↑	-29,69 ↓
	Asetosal 13,5 mg/kgBB dan Kaptopril 0,45 mg/KgBB	57,84 ↑	-47,82 ↓
		7,92 ↑	-4,19 ↓
7	Kelompok 6	-3,16 ↓	-25,23 ↓
	Asetosal 13,5 mg/kgBB dan Kaptopril 0,9 mg/KgBB	48,87 ↑	-35,34 ↓
		43,84 ↑	-34,22 ↓

## Lampiran 6. Diagram Kadar Elektrolit Rata-Rata Natrium dan Kalium

Diagram Kadar Natrium (Meq/L)

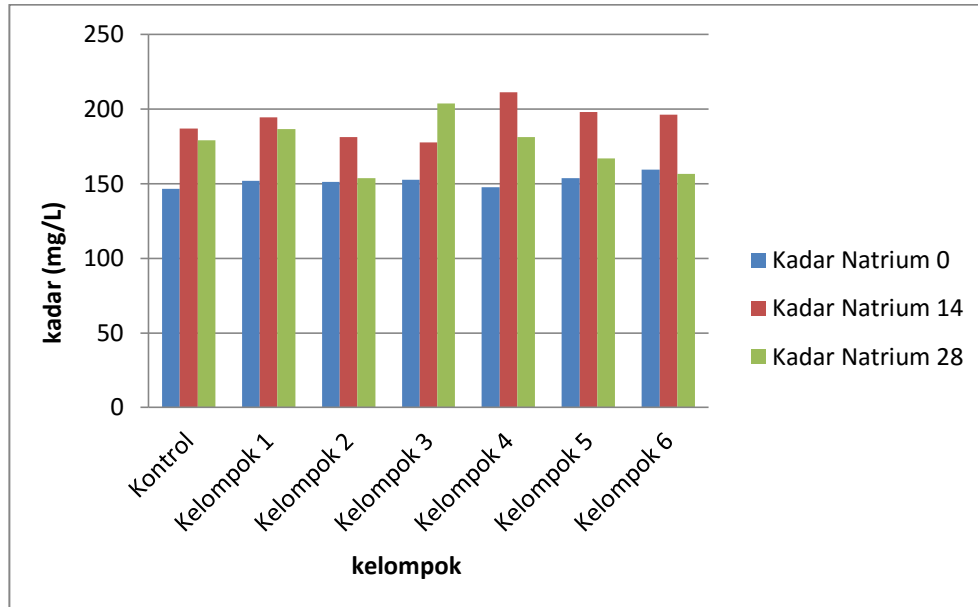
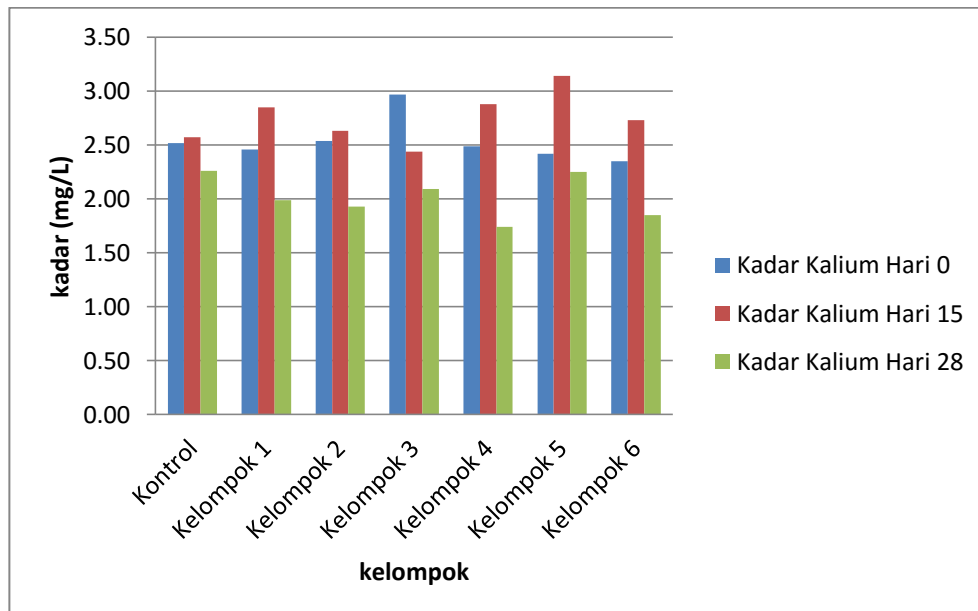


Diagram Kadar Kalium (Meq/L)



**Lampiran 7. Perhitungan Statistika Analisa Variasi (ANOVA) Dua Arah, Uji Duncan Dan Bonferroni Dengan Program SSPS (V23.0)**

**Lampiran 8. Table Hasil Anova dua arah dan Uji Duncan Elektrolit Natrium Serum Darah Tikus Pada Hari Ke 0,15 Dan 28.**

**Tests of Between-Subjects Effects**

Dependent Variable: Variasi dosis

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	25615.832 <sup>a</sup>	20	1280.792	13.910	.000
Intercept	1888413.744	1	1888413.744	20508.781	.000
Kelompok	2013.316	6	335.553	3.644	.005
Waktu	17315.168	2	8657.584	94.024	.000
kelompok * Waktu	6287.348	12	523.946	5.690	.000
Error	3867.289	42	92.078		
Total	1917896.865	63			
Corrected Total	29483.121	62			

**Variasi dosis**

Duncan<sup>a,b</sup>

Hari	N	Subset		
		1	2	3
hari 0	21	151.8129		
hari 28	21		175.3438	
hari 15	21			192.2405
Sig.		1.000	1.000	1.000

Rata –rata untuk kelompok dalam subset homogen yang diamati.

Berdasarkan rata-rata yang diamati

Kesalahan dalam kuadrat rata-rata (Error) = 92.078.

a. Menggunakan keseragaman rata-rata ukuran sampel =21.00

b. Alpha = 0.05

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Variasi dosis

Bonferroni

(I) kelompok tikus	(J) kelompok tikus	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	kelompok 1	-6.8167	4.52348	1.000	-21.4450	7.8117
	kelompok 2	8.7200	4.52348	1.000	-5.9083	23.3483
	kelompok 3	-7.2033	4.52348	1.000	-21.8317	7.4250
	kelompok 4	-9.1622	4.52348	1.000	-23.7906	5.4661
	kelompok 5	-2.0778	4.52348	1.000	-16.7061	12.5506
	kelompok 6	.0267	4.52348	1.000	-14.6017	14.6550
kelompok 1	Control	6.8167	4.52348	1.000	-7.8117	21.4450
	kelompok 2	15.5367 <sup>+</sup>	4.52348	.028	.9083	30.1650
	kelompok 3	-.3867	4.52348	1.000	-15.0150	14.2417
	kelompok 4	-2.3456	4.52348	1.000	-16.9739	12.2828
	kelompok 5	4.7389	4.52348	1.000	-9.8894	19.3672
	kelompok 6	6.8433	4.52348	1.000	-7.7850	21.4717
kelompok 2	Control	-8.7200	4.52348	1.000	-23.3483	5.9083
	kelompok 1	-15.5367 <sup>+</sup>	4.52348	.028	-30.1650	-.9083
	kelompok 3	-15.9233 <sup>+</sup>	4.52348	.022	-30.5517	-1.2950
	kelompok 4	-17.8822 <sup>+</sup>	4.52348	.006	-32.5106	-3.2539
	kelompok 5	-10.7978	4.52348	.453	-25.4261	3.8306
	kelompok 6	-8.6933	4.52348	1.000	-23.3217	5.9350
kelompok 3	Control	7.2033	4.52348	1.000	-7.4250	21.8317
	kelompok 1	.3867	4.52348	1.000	-14.2417	15.0150
	kelompok 2	15.9233 <sup>+</sup>	4.52348	.022	1.2950	30.5517
	kelompok 4	-1.9589	4.52348	1.000	-16.5872	12.6694
	kelompok 5	5.1256	4.52348	1.000	-9.5028	19.7539
	kelompok 6	7.2300	4.52348	1.000	-7.3983	21.8583
kelompok 4	Control	9.1622	4.52348	1.000	-5.4661	23.7906
	kelompok 1	2.3456	4.52348	1.000	-12.2828	16.9739
	kelompok 2	17.8822 <sup>+</sup>	4.52348	.006	3.2539	32.5106
	kelompok 3	1.9589	4.52348	1.000	-12.6694	16.5872
	kelompok 5	7.0844	4.52348	1.000	-7.5439	21.7128
	kelompok 6	9.1889	4.52348	1.000	-5.4394	23.8172
kelompok 5	Control	2.0778	4.52348	1.000	-12.5506	16.7061
	kelompok 1	-4.7389	4.52348	1.000	-19.3672	9.8894
	kelompok 2	10.7978	4.52348	.453	-3.8306	25.4261

	kelompok 3	-5.1256	4.52348	1.000	-19.7539	9.5028
	kelompok 4	-7.0844	4.52348	1.000	-21.7128	7.5439
	kelompok 6	2.1044	4.52348	1.000	-12.5239	16.7328
kelompok 6	Control	-.0267	4.52348	1.000	-14.6550	14.6017
	kelompok 1	-6.8433	4.52348	1.000	-21.4717	7.7850
	kelompok 2	8.6933	4.52348	1.000	-5.9350	23.3217
	kelompok 3	-7.2300	4.52348	1.000	-21.8583	7.3983
	kelompok 4	-9.1889	4.52348	1.000	-23.8172	5.4394
	kelompok 5	-2.1044	4.52348	1.000	-16.7328	12.5239



**Lampiran 7 (Lanjutan)**

**Lampiran 9. Table Hasil Anova dua arah dan Uji Duncan Elektrolit Kalium Serum Darah Tikus Pada Hari Ke 0,15 Dan 28.**

**Tests of Between-Subjects Effects**

Dependent Variable: Variasi dosis

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	8.357 <sup>a</sup>	20	.418	2.390	.009
Intercept	373.322	1	373.322	2135.535	.000
Kelompok	.488	6	.081	.465	.830
Waktu	5.984	2	2.992	17.116	.000
Kelompok * Waktu	1.885	12	.157	.899	.556
Error	7.342	42	.175		
Total	389.021	63			
Corrected Total	15.699	62			

**Variasi Dosis**

Duncan<sup>a,b</sup>

Hari	N	Subset	
		1	2
Hari 28	21	2.0162	
Hari 0	21		2.5367
Hari 15	21		2.7500
Sig.		1.000	.106

Rata –rata untuk kelompok dalam subset homogen yang diamati.

Berdasarkan rata-rata yang diamati

Kesalahan dalam kuadrat rata-rata (Error) = .175.

- c. Menggunakan keseragaman rata-rata ukuran sampel =21.00
- d. Alpha = 0.05

### Hasil Data Kalium

#### Duncan,b

Kelompok tikus	N	Subset
		1
kelompok 6	9	2.3111
kelompok 2	9	2.3689
kelompok 4	9	2.3744
kelompok 1	9	2.4356
Kontrol	9	2.4522
kelompok 3	9	2.5011
kelompok 5	9	2.5967
Sig.		.219

Rata-rata untuk kelompok dalam subset homogen diamati.

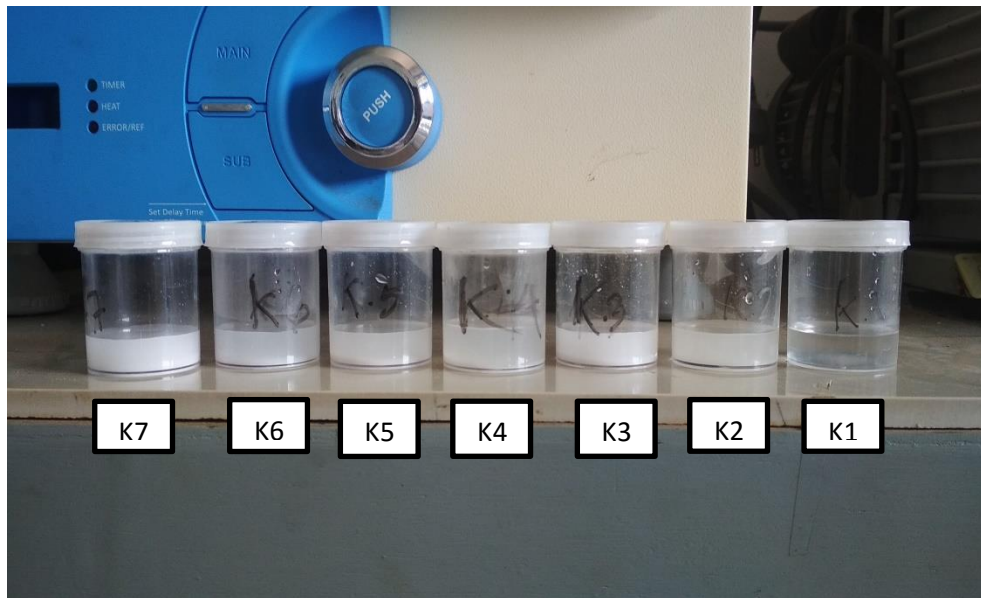
Berdasarkan rata-rata yang diamati.

Kesalahan dalam kuadrat rata-rata (Error) = .175.

a. Menggunakan keseragaman rata-rata ukuran sampel = 9.000.

b. Alpha = ,05.

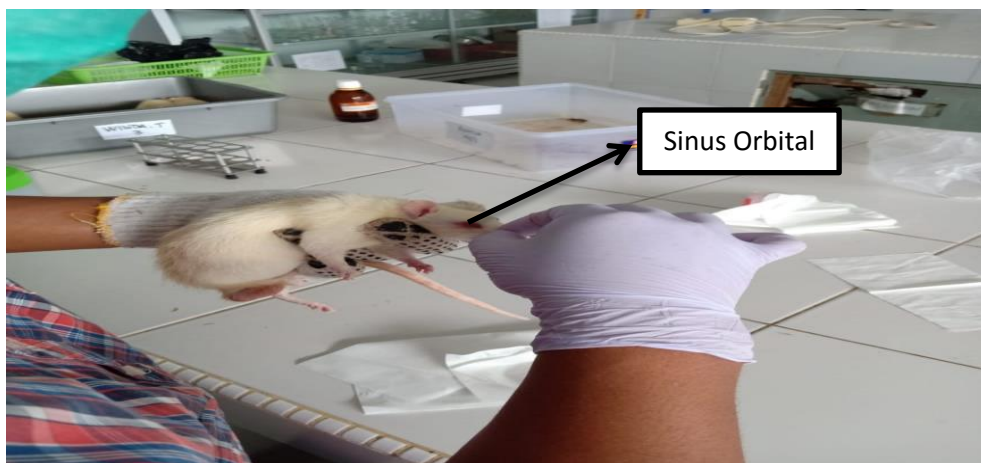
## Lampiran 10. Dokumen Penelitian



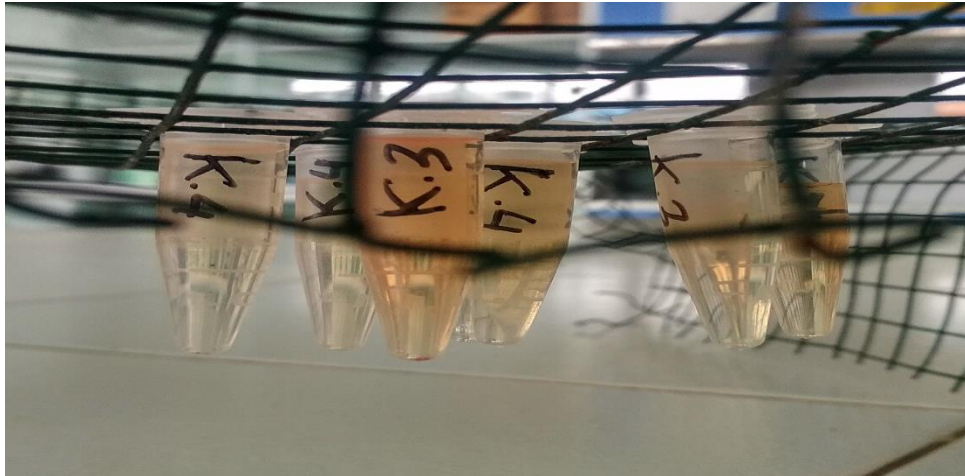
**Gambar 5:** Sediaan suspensi yang diberikan kepada tikus.

**Ket :**

1. **K1 = kontrol**
2. **K2 = kelompok 1**
3. **K3 = kelompok 2**
4. **K4 = kelompok 3**
5. **K5 = Kelompok 4**
6. **K6 = kelompok 5**
7. **K7 = kelompok 6**



**Gambar 6:** Pengambilan darah secara sinus orbital



**Gambar 7:** Serum Darah Tikus



**Gambar 8:** Instrument ASS