SURAT TUGAS

SEKOLAH TINGGI ILMU FARMASI YAYASAN PHARMASI SEMARANG
LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
Jalan Letnan Jendral Sarwo Edie Wibowo Km. 1 Plamongansari - Pucanggading - Semarang - 50193
Telepon : 024 - 6706147 ; 6725272 ; Faksimile : 024 - 6706148
Email : stifar_yaphar@yahoo.com
Website : www.stifar.ac.id

SURAT TUGAS

No. 113b/EDW-TM/LPPM/STP/X/2022

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Dr. apt. Endang Dwi Wulansari, S.Si., M.Si.
NIY : 040203015
Jabatan : Ketua LPPM STIFAR YAYASAN PHARMASI SEMARANG

Memberi tugas kepada :

No.	Nama	NIY	Jabatan
1.	apt. Novi Elisa, M.Farm.	YP. 041019142	Dosen
2.	Erwin Indriyanti,S.Si., M.Pd.	YP. 040217099	Dosen
3.	apt. A. Barry Anggoro, M.Si., M.Farm.	YP. 040208003	Dosen
4.	apt. Ebta Narasukma Anggraeny, S.Farm.,M.Sc.	YP. 040509009	Dosen
5.	apt. Yustisia Dian Advistasari, M.Sc.	YP. 040210009	Dosen

Untuk melakukan penyusunan / penulisan buku ajar / buku teks / modul dengan judul **Imunohistokimia Jaringan Jantung Sebagai Parameter Hipertensi Daun Avokad Desember 2022**

Demikian surat tugas dibuat kepada yang bersangkutan untuk dapat dilaksanakan dengan penuh rasa tanggung jawab.

Semarang, 10 Oktober 2022
Ketua LPPM STIFAR
YAYASAN PHARMASI SEMARANG

Dr. apt. Endang Dwi Wulansari, S.Si., M.Si.
NIY. YP. 040203015

SERTIFIKAT

Sertifikat

No. 1561/DAK-25/S/III/2023

Penerbit Deepublish
Memberikan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

Apt. Ebta Narasukma Anggraeny, M.Sc.

sebagai penulis buku yang berjudul :

"Monograph Farmakologi Toksikologi Imunohistokimia Jaringan Jantung Sebagai Parameter Hipertensi Daun Avokad"

dengan nomor E-ISBN 978-623-02-5480-2

yang telah diterbitkan di Penerbit Deepublish pada tahun 2022

Yogyakarta, 027 Maret 2023
CEO Deepublish

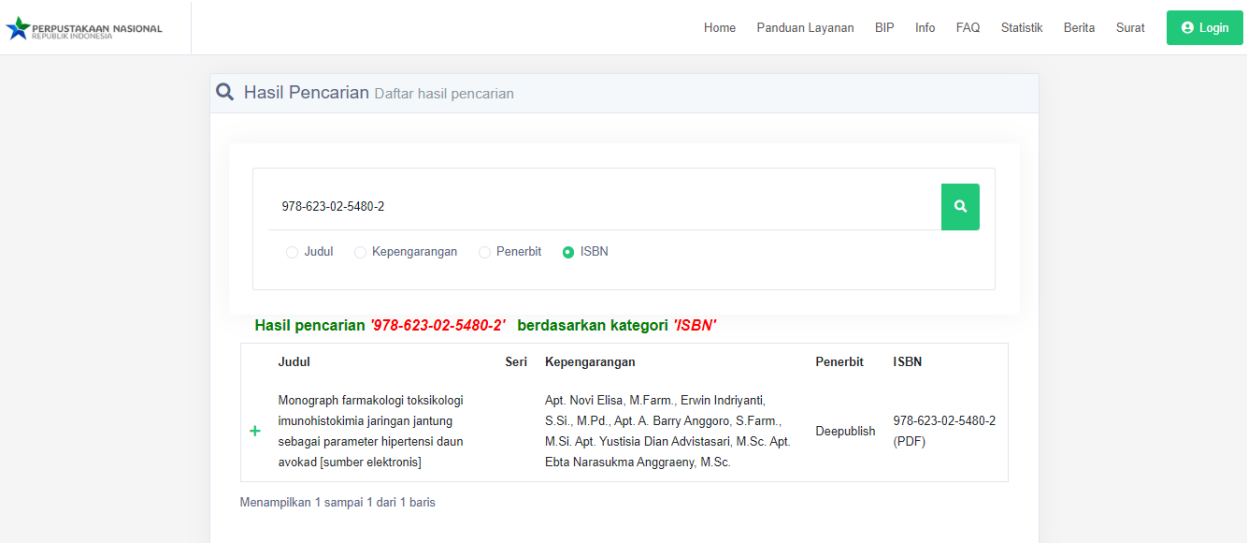
deepublish publishe
(Penerbit Buku Pendidikan Anggota IKAI

An Nuur Budi Utama, S.T.

BUKU

Link DEEPUBLISH:

https://isbn.perpusnas.go.id/Account/SearchBuku?searchTxt=978-623-02-5480-2&searchCat=ISBN

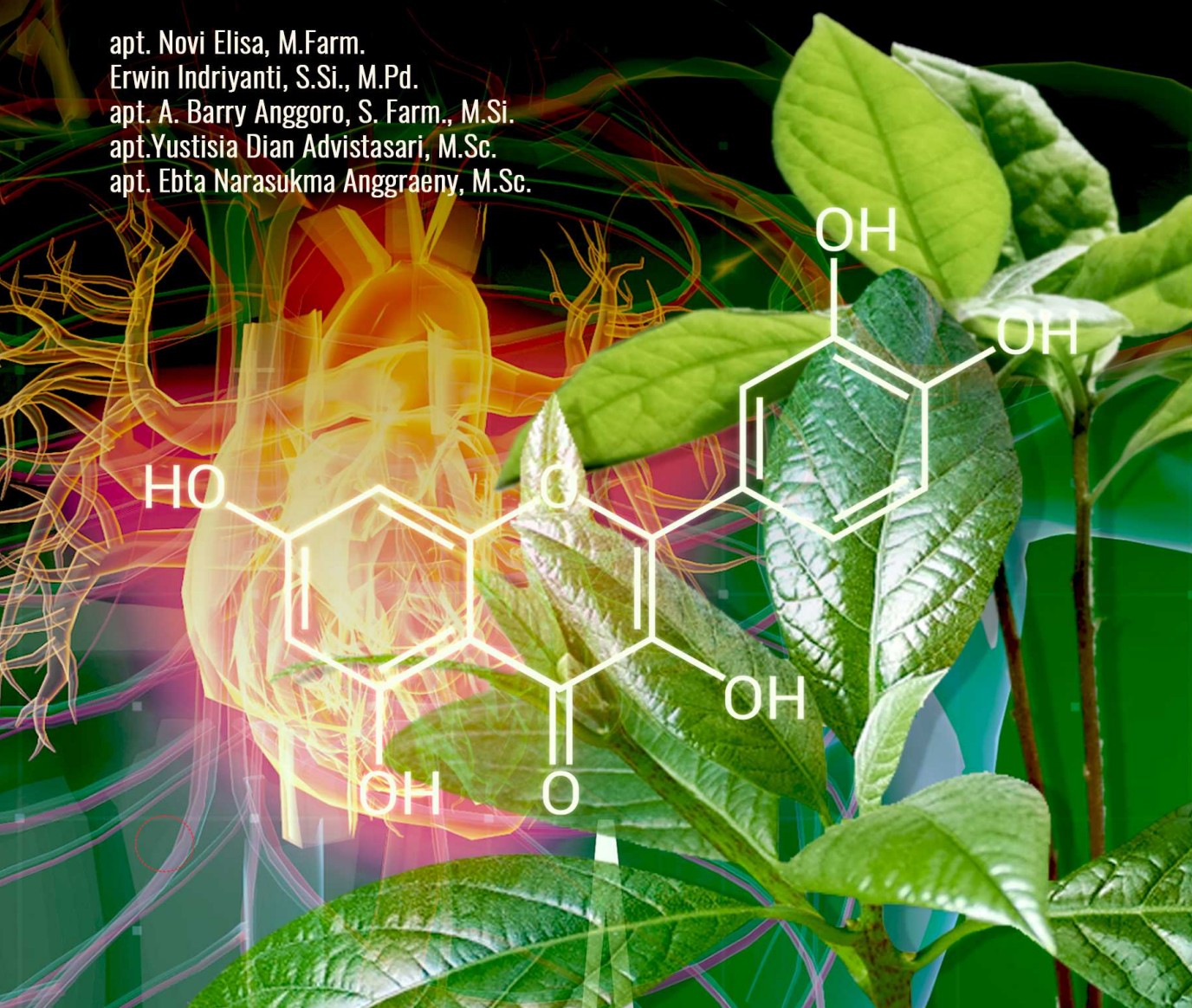


MONOGRAPH

FARMAKOLOGI TOKSIKOLOGI

IMUNOHISTOKIMIA JARINGAN JANTUNG SEBAGAI PARAMETER HIPERTENSI DAUN AVOKAD

apt. Novi Elisa, M.Farm.
Erwin Indriyanti, S.Si., M.Pd.
apt. A. Barry Anggoro, S. Farm., M.Si.
apt.Yustisia Dian Advistasari, M.Sc.
apt. Ebta Narasukma Anggraeny, M.Sc.



MONOGRAPH
FARMAKOLOGI TOKSIKOLOGI IMUNOHISTOKIMIA JARINGAN JANTUNG SEBAGAI PARAMETER HIPERTENSI DAUN AVOKAD

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

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

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

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

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

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

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

MONOGRAPH
FARMAKOLOGI TOKSIKOLOGI IMUNOHISTOKIMIA JARINGAN JANTUNG SEBAGAI PARAMETER HIPERTENSI DAUN AVOKAD

Penulis:

Apt. Novi Elisa, M.Farm.

Erwin Indriyanti, S.Si., M.Pd.

Apt. A. Barry Anggoro, S.Farm., M.Si.

Apt. Yustisia Dian Advistasari, M.Sc.

Apt. Ebta Narasukma Anggraeny, M.Sc.

deepublish

Cerdas, Bahagia, Mulia, Lintas Generasi.

MONOGRAPH FARMAKOLOGI TOKSIKOLOGI IMUNOHISTOKIMIA JARINGAN JANTUNG SEBAGAI PARAMETER HIPERTENSI DAUN AVOKAD

Novi Elisa ... [et al]

Desain Cover :
Dwi Novidiantoko

Sumber :
www.shutterstock.com

Tata Letak :
Werdiantoro

Proofreader :
Mira Muarifah

Ukuran :
xii, 54 hlm, Uk: 15.5x23 cm

ISBN :
No ISBN

Cetakan Pertama :
Bulan 2022

Hak Cipta 2022, Pada Penulis

Isi diluar tanggung jawab percetakan

Copyright © 2022 by Deepublish Publisher
All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang.
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT DEEPUBLISH
(Grup Penerbitan CV BUDI UTAMA)
Anggota IKAPI (076/DIY/2012)
Jl.Rajawali, G. Elang 6, No 3, Drono, Sardonoharjo, Ngaglik, Sleman
Jl.Kaliurang Km.9,3 – Yogyakarta 55581
Telp/Faks: (0274) 4533427
Website: www.deepublish.co.id
www.penerbitdeepublish.com
E-mail: cs@deepublish.co.id

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur tidak terhingga kami sampaikan ke hadirat Allah Swt., atas terbitnya ***MONOGRAPH FARMAKOLOGI TOKSIKOLOGI IMUNOHISTOKIMIA JARINGAN JANTUNG SEBAGAI PARAMETER HIPERTENSI DAUN AVOKAD*** karya penulis Apt. Novi Elisa, M.Farm.; Erwin Indriyanti, S.Si., M.Pd.; Apt. A. Barry Anggoro, S.Farm., M.Si.; Apt. Yustisia Dian Advistasari, M.Sc.; Apt. Ebta Narasukma Anggraeny, M.Sc. Kami melaksanakan program yang lebih mendalam mengenai hipertensi. Dari hal tersebut kami menuangkan penjelasan mekanisme terjadinya hipertensi melalui hewan tikus jantan galur *wistar* dengan induksi NaCl dan Prednison, pengobatan sintetik captopril, serta pengobatan dari bahan alam yaitu daun avokad, sehingga dapat dipaparkan manfaat pada masyarakat mengenai pengobatan hipertensi dari bahan alam. Akhirnya, selain syukur ke hadirat Ilahi, penulis juga berharap semoga dapat mendorong masyarakat umum untuk selalu antusias dalam menambah wawasan dan ilmu pengetahuan.

Penulis

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

Angina : Merupakan nyeri dada

ACEI : *Angiotensin converting enzyme* (*ACE*) *inhibitor*

Digunakan dalam pengobatan hipertensi sebagai pencegahan untuk membuat hormone angiotensin II. Hal ini merupakan salah satu hormone yang dapat menyempitkan pembuluh darah sehingga tekanan darah akan mengalami peningkatan. Sedangkan ACEI bekerja dengan melebarkan pembuluh darah dan darah akan mengalir ke jantung dengan posisi normal sehingga menurunlah tekanan darah. Adapun obat-obat ini dapat digunakan untuk mengobati gagal jantung kongestif untuk melindungi ginjal pada pasien diabetes, pasien terkena serangan jantung, sebagai pencegahan serangan jantung serta stroke dan penyakit kardiovaskuler lainnya dengan faktor risiko tinggi.

BB : *Beta-blocker* penyekat beta

Obat ini digunakan sebagai pengobatan hipertensi, stroke, nyeri dada, detak jantung yang tidak beraturan dan mencegah serangan pada jantung. Obat ini memiliki mekanisme kerja memblok adrenalin. Efek kerja utama pada jantung sehingga akan meringankan stress, jantung memerlukan lebih sedikit darah dan oksigen yang akan meringankan kerja jantung sehingga akan menurunkan tekanan darah.

CCB : *Calcium channel blocker* (Antagonis kalsium)

Obat ini digunakan untuk penurun tekanan darah dengan mekanisme memperlambat kerja kalsium ke dalam sel jantung serta dinding arteri. Sehingga arteri menjadi *relax*, menurun tekanan darah hingga laju aliran darah di dalam jantung.

Diet Dash : *The Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH)

Adapun beberapa makanan yang dapat dikonsumsi oleh penderita hipertensi seperti buah, sayuran, dan biji-bijian.

Diuretik : Obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi, obat ini digunakan untuk mengeluarkan kelebihan garam di dalam darah, hal ini untuk mendorong aliran urine sehingga memiliki keinginan untuk mengeluarkan urine yang akan membantu menurunkan tekanan darah.

Hipertensi : Tekanan darah tinggi

TDS : Tekanan darah sistolik, Tekanan darah tertinggi pada pembuluh darah arteri sewaktu jantung mengalami kontraksi.

TDD : Tekanan darah diastolik, Tekanan darah terendah pada pembuluh darah arteri sewaktu jantung relaksasi di antara dua denyutan.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR ..... **v**

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH ..... **vi**

DAFTAR ISI ..... **viii**

DAFTAR TABEL ..... **x**

DAFTAR GAMBAR ..... **xi**

BAB 1 MENIMBANG IMUNOHISTOKIMIA DAN HIPERTENSI **1**

A. Menggali Realita 1
B. Merangkai Fokus 3
C. Titik Intensi 3
D. Kefaktualan 4
E. Kegunaan Substansi 4

BAB II MENDALAMI HIPERTENSI DAN DAUN AVOKAD SEBAGAI OBAT ALAMI **6**

A. Hipertensi 6
B. Tanaman Daun Avokad 13
C. Khasiat Obat Tradisional 16
D. Simplisia 17
E. Skema Ekstraksi 18
F. Hewan Pemeriksaan (Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)) 21
G. Kontemplasi Pemikiran 22
H. Sketsa Paham 23

BAB III TATA PROSES PENINDAKLANJUTAN **24**

A. Determinasi 24
B. Formalitas Pelaksanaan 25
C. Pengeringan Tanaman 26
D. Persiapan Simplisia 26
E. Ekstrak Etanol Daun Avokad 27
F. Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Daun Avokad 27

G. Susut Pengeringan 28
H. Fitokimia Daun Avokad 28
I. KLT Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Daun Avokad 29
J. Larutan Stok Prednisone 1,5mg/KgBB Tikus 30
K. Larutan Suspensi NaCl 2% 30
L. Pemeriksaan Aktivitas Antihipertensi 30
M. Peninjauan Imunohistokimia Jaringan Jantung 30
N. Preparat Imunohistokimia 33
O. Sketsa Perolehan 33
P. Diagram Ekstrak dan Fraksi 34
Q. Diagram Pemeriksaan Aktivitas Hipertensi 35
R. Diagram Pemeriksaan Imunohistokimia 36

BAB IV SEGMEN DISKUSI 37
A. Telaah Determinasi 37
B. Skrining Fitokimia 38
C. Pengulasan KLT 38
D. Pengulasan Susut Pengeringan 40
E. Peninjauan Aktivitas Antihipertensi 40
F. Penilikan Imunohistokimia 44

BAB V PENALI AKHIR 51
A. Simpulan 51
B. Rekomendasi 51
C. Ucapan Terima Kasih 51

DAFTAR PUSTAKA 52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah 7
Tabel 2. Karakteristik Hewan..... 8
Tabel 3. Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi-Fraksi 38
Tabel 4. Pengulasan KLT Ekstrak dan Fraksi-Fraksi 38
Tabel 5. Susut Pengeringan..... 40
Tabel 6. Tekanan Darah Ekstrak Sistolik 40
Tabel 7. Tekanan Darah Ekstrak Diastolik..... 41
Tabel 8. Tekanan Darah Fraksi Sistolik..... 41
Tabel 9. Tekanan Darah Fraksi Diastolik 41
Tabel 10. Pemeriksaan Kerusakan Sel Otot Jantung 45
Tabel 11. *Subset* Perbaikan Sel Otot Jantung..... 47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema RAAS 9
Gambar 2. Tanaman Daun Avokad 13
Gambar 3. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), (Fauziyah, 2016). 21
Gambar 4. Sketsa Paham 23
Gambar 5. Tanaman Avokad 24
Gambar 6. Pengeringan Daun Avokad 26
Gambar 7. Serbuk Simplisia Daun Avokad 26
Gambar 8. Diagram Ekstrak dan Fraksi 34
Gambar 9. Diagram Pemeriksaan Hipertensi 35
Gambar 10. Diagram Pemeriksaan Imunohistokimia 36
Gambar 11. KLT pada UV254 39
Gambar 12. Pewarnaan HE Kerusakan Sel Otot Jantung 44
Gambar 13. Pengecatan Sel Otot Jantung dengan *Antibody* P47 46
Gambar 14. Kurva Kerusakan Sel Otot Jantung 48
Gambar 15. Kurva Skor Perbaikan Sel Otot Jantung 48

BAB 1

MENIMBANG IMUNOHISTOKIMIA DAN HIPERTENSI

A. Menggali Realita

Kardiovaskuler merupakan salah satu penyakit yang luas dan dapat menyebabkan kematian. Semakin meluasnya penyakit kardiovaskuler yang terjadi di Indonesia berawal dari penyakit menular yang semula menjadi dasar pertama kemudian beralih menjadi tidak menular (Kemenkes RI, 2014). Hipertensi merupakan salah satu masalah penyakit kardiovaskuler yang terjadi pada banyak orang. Hipertensi (6,8%) adalah tiga besar penyakit yang dapat menyebabkan kematian setelah stroke (15,4%) dan tuberkulosis (7,5%). Berbasis pada pengukuran tekanan darah terungkap bahwa sekitar 31,7% dari hipertensi yang terjadi di Indonesia adalah sekitar usia 18 tahun. Tingkat hipertensi tertinggi di Indonesia adalah di Kalimantan Selatan sekitar 39,6% penduduk dan Papua Barat adalah tingkat terendah sekitar 20,1% dari populasi. Sekitar 7,2% dari hipertensi layanan kesehatan didiagnosis dan 7,6% dari wawancara dan hanya 0,4% pasien hipertensi mendapat obat, karena itu, kita tahu mengapa layanan kesehatan saja diobati 24,0% dari 31,7% masalah hipertensi. Itu ada di sekitar 76,0% dari semua kasus hipertensi yang belum diobati. Dunia organisasi kesehatan menjelaskan bahwa presentasi hipertensi pada pria (lebih dari 25 tahun) cukup besar dari pada wanita. Terbukti bahwa 32,5% hipertensi terjadi pada pria dan 29,3% pada wanita (Mansbridge, 1998)

Epidemiologi menunjukkan bahwa risiko kerusakan organ ginjal, jantung dan otak yang berkaitan secara langsung dengan derajat peningkatan tekanan darah. Bahkan hipertensi ringan (tekanan darah 140/90 mmHg) sehingga akan meningkatkan risiko kerusakan berbagai organ (jantung, sistem saraf pusat, ginjal, mata, pembuluh darah perifer). Klasifikasi obat hipertensi dibagi berdasarkan tempat pengaturan utama atau mekanisme pada tempat kerjanya yang meliputi diuretik, obat simpatoplegik, vasodilator, obat yang menghambat produksi dan kerja angiotensin (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009).

Hipertensi dibedakan menjadi dua jenis yaitu hipertensi sekunder dan hipertensi primer (esensial) adapun faktor yang dapat mempengaruhi antara lain genetik, obesitas, kelebihan natrium, dislipidemia (Mancia *et al.*, 2013). World Health Organization, 2012 menjelaskan hipertensi dapat meningkatkan kematian hampir 9,4 juta yang disebabkan bertambahnya penyakit kardiovaskuler tiap tahun ke tahun adanya hal tersebut dapat pula meningkatkan risiko kematian jantung koroner 12%, stroke 24%, WHO telah menyebut negara ekonomi berkembang yang mengalami penyakit hipertensi, negara maju 35%. Asia Tenggara 36% orang dewasa yang mengalami hipertensi dan telah meninggal 1,5 juta di setiap tahunnya (Dinas & Prov, 2021).

Penyakit hipertensi bertanggung jawab dalam mengatur tinggi biaya pengobatan. Hal ini dapat dijadikan alasan tingginya angka kunjungan pasien ke dokter dalam perawatan rawat inap atau rawat jalan dengan pengobatan jangka panjang, pada kasus ini terdeteksi saat pemeriksaan fisik karena alasan penyakit tertentu. Sehingga penyakit ini sering disebut "*silent killer*" tanpa disadari penderita mengalami berbagai komplikasi organ vital seperti jantung, ginjal ataupun otak. Adapun gejala akibat hipertensi yaitu pusing, gangguan penglihatan, sakit kepala, seringkali terjadi pada saat hipertensi sudah lanjut di saat tekanan darah sudah mencapai angka tertentu (DEPKES, 2006)

Obat-obat hipertensi seperti captopril memiliki kerja menghambat *Angiotensin Converting Enzym* (ACE), mekanisme ACEI dengan menghambat angiotensin I menjadi angiotensin II di mana sifat kerja dari angiotensin II sebagai vasokonstriktor poten juga merangsang sekresi aldosterone di mana ACEI akan memblok degradasi bradikinin dan merangsang sintesis zat-zat vasodilatasi, prostaglandin E_2 dan prostasiklin, terjadi peningkatan bradikinin akan meningkatkan efek penurunan tekanan darah oleh ACEI yang bertanggung jawab juga pada efek samping batuk kering secara efektif akan mencegah dan meregresi hipertrofi vertikel kiri dengan mengurangi rangsangan langsung oleh angiotensin II pada sel miokardial (DEPKES, 2006).

Penggunaan obat tradisional seringkali dalam pembahasan masyarakat digunakan sebagai pengobatan untuk obat kardiovaskuler salah satunya hipertensi, jaman dahulu penggunaan daun avokad (*Persea americana Mill*) digunakan sebanyak tujuh lembar sebagai pengobatan hipertensi atau disebut tekanan darah sehingga dunia modern meneliti lebih lanjut senyawa-senyawa yang berperan dalam pengobatan hipertensi yaitu flavonoid, saponin dan tanin (Mardiyaningsih & Ismiyati, 2014).

Ekstrak daun avokad (*P. americana* Mill) memiliki senyawa flavonoid dengan kandungan quercetin dengan efek farmakologis sebagai penurun tekanan darah melalui penghambatan ACE, memberikan efek diuretik kemudian sebagai vasorelaksasi pada arteri yang terisoasi dan antioksidan primer yang berpotensi dalam menurunkan tekanan darah dan meredakan penyakit jantung. Penelitian antihipertensi menggunakan ekstrak daun avokad pada tikus *Wistar* dengan dosis 25-400 mg/kg dapat menurunkan tekanan darah.

Imunohistokimia merupakan teknik penggunaan antibodi spesifik untuk mengenali antigen dan protein yang dihasilkan oleh sel atau jaringan hal ini penting dalam diagnosis atau patologi, metode ini digunakan dengan pengecatan warna dan diamati menggunakan mikroskop. Prinsip dari metode ini meningkatkan afinitas antibodi. Antibodi P47 (D-9) digunakan sebagai antibodi pembanding kemajuan teknik imunohistokimia telah berhasil dengan menggunakan jaringan tikus pada organ jantung.

Tujuan penelitian adalah mengetahui ekstrak dan praksi-fraksi daun avokad pada tikus jantan galur *wistar* yang diinduksi NaCl dan Prednison dapat menurunkan tekanan darah dan mengetahui perbaikan jaringan jantung melalui metode imunohistokimia jaringan jantung menggunakan antibodi monokonal P47.

B. Merangkai Fokus

1. Apakah ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad (*P. americana* Mill) dapat menurunkan sistolik dan diastolik pada tikus yang diberi induksi NaCl dan Prednison?
2. Apakah ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad dapat memperbaiki jaringan jantung pada tikus dengan antibodi pembanding P47 secara imunohistokimia?
3. Berapakah dosis efektif ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad dalam menurunkan sistolik, diastolik dan perbaikan jaringan hati secara imunohistokimia?

C. Titik Intensi

1. Mengetahui aktivitas antihipertensi ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad dapat menurunkan sistolik dan diastolik pada tikus yang diberi induksi NaCl dan Prednison.
2. Mengetahui perbaikan jaringan jantung pada tikus dengan antibodi pembanding P47 secara imunohistokimia.
3. Mengetahui dosis efektif ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad.

D. Kefaktualan

Penelitian ini menggunakan ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad dengan model hipertensi NaCl dan prednison. Daun avokad merupakan tanaman yang umum dan banyak sekali dibudidayakan sebagai pengobatan hipertensi dengan menggunakan tujuh lembar daun avokad, akan tetapi khasiat dari senyawa yang berperan dalam penggunaan daun avokad sebagai pengobatan hipertensi belum banyak diteliti. Peneliti mencoba untuk membuktikan kandungan senyawa yang terlibat dari daun avokad sebagai pengobatan kardiovaskuler hipertensi menggunakan hewan uji tikus jantan galur *wistar*.

Pengobatan yang di targetkan adalah hipertensi ACEI (*Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*) adapun obat sintetik pada golongan ini adalah kaptopril yang memiliki mekanisme kerja menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, di mana angiotensin II adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang sekresi aldosteronACEI memblok degradasi bradikinin dan merangsang sintesis zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk prostaglandin E2 dan prostasiklin. Peningkatan bradikinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACEI, tetapi juga bertanggung jawab terhadap efek samping batuk kering yang sering dijumpai pada penggunaan ACEI. ACEI secara efektif mencegah dan meregresi hipertrofi ventrikel kiri dengan mengurangi perangsangan langsung oleh angiotensin II pada sel miokardial, ACEI dapat diberikan 1 kali/hari kecuali kaptopril waktu paruhnya pendek biasanya dua sampai tiga kali/hari (DEPKES, 2006).

Penelitian sebelumnya membuktikan Ekstrak daun avokad (*P. americana* Mill) memiliki senyawa flavonoid dengan kandungan quercetin dengan efek farmakologis sebagai penurun tekanan darah melalui penghambatan ACE pada tikus *Wistar* dengan dosis 25-400 mg/kg dapat menurunkan tekanan darah (Mardiyaningsih & Ismiyati, 2014).

Uji imunohistokimia merupakan teknik penggunaan antibodi spesifik untuk mengenali antigen dan protein yang dihasilkan oleh sel atau jaringan hal ini penting dalam diagnosis atau patologi, metode ini digunakan dengan pengecatan warna dan diamati menggunakan mikroskop. Prinsip dari metode ini meningkatkan afinitas antibodi.

E. Kegunaan Substansi

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait dengan penggunaan ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad yang dibuat model

hipertensi secara farmakologi dengan diinduksi NaCl dan prednison, hasil penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan ilmu tentang mekanisme kerja senyawa kimia yang terlibat dari daun avokad dan manfaat yang diperoleh dari penelitian.

BAB II

MENDALAMI HIPERTENSI DAN DAUN AVOKAD SEBAGAI OBAT ALAMI

A. Hipertensi

1. Definisi

Hipertensi merupakan suatu penyakit dengan kondisi medis yang beragam. Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri yang persisten, tekanan darah arteri adalah tekanan yang diukur pada dinding arteri dalam milimeter merkuri. Penderita dengan Tekanan Darah Diastolik (TDD) kurang dari 90 mmHg dan Tekanan Darah Sistolik (TDS) lebih besar sama dengan 140 mmHg mengalami hipertensi sistolik terisolasi, krisis hipertensi tekanan darah di atas 180/120 mmHg dapat dikategorikan sebagai hipertensi darurat meningkatnya tekanan darah akut atau disertai dengan kerusakan organ atau hipertensi gawat beberapa tekanan darah meningkat tidak akut (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009).

2. Patofisiologi

Hipertensi merupakan penyakit heterogen yang dapat disebabkan oleh penyebab yang spesifik (Hipertensi sekunder) atau mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (Hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder bernilai kurang dari 10% kasus hipertensi pada umumnya kasus tersebut disebabkan oleh penyakit ginjal kronik atau renovaskuler. Kondisi lain yang dapat menyebabkan hipertensi sekunder antara lain feokromasitoma, sindrom Cushing, hipertiroid, hiperparatiroid, aldosterone primer, kehamilan, destruktif *sleep apnea,* dan kerusakan aorta. Beberapa obat yang dapat meningkatkan tekanan darah adalah kortikosteroid, estrogen, AINS (Anti Inflamasi Non Steroid), Amfetamin, sibutramin, siklosporamin, Takrolimus, Eritropoentin dan Venlafaksin (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009).

Multifaktor yang dapat menimbulkan efek hipertensi antara lain ketidaknormalan humoral meliputi sistem renin-angiotensin-aldosteron-sistem, hormon natriuretik atau hiperinsulinemia. Masalah patologi pada sistem saraf pusat, serabut saraf otonom, volime plasma dan konstriksi arteriol. Definisi senyawa sintesis lokal vasodilator pada endotelium vaskular, misalnya prostalisiklin, bradykinin, kemudian nitrit oksida atau terjadinya peningkatan produksi senyawa seperti angiotensin II dan endotelin I. Asupan natrium tinggi dan peningkatan sirkulasi hormon natriuretik yang menginhibisi transport natrium intraseluler, menghasilkan peningkatan reaktivitas vaskuler dan tekanan darah. Peningkatan konsentrasi natrium intraseluler, memicu perubahan vaskuler, fungsi otot halus dan peningkatan resistensi vaskuler perifer. Penyebab utama kematian pada hipertensi adalah serebrovaskuler, kardiovaskuler, dan gagal ginjal. Kemungkinan kematian prematur ada korelasinya dengan peningkatan tekanan darah (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009).

3. Klasifikasi

Klasifikasi hipertensi oleh JNC 7 untuk pasien dewasa (umur ≥18 tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran tekanan darah, klasifikasi tekanan darah mencapai 4 kategori dengan nilai normal sistolik (TDS) < 120 mmHg dan tekanan diastolik (TDD) < 80 mmHg. Prehipertensi tidak dianggap sebagai kategori penyakit tetapi mengidentifikasi pasien yang tekanan darah cenderung meningkat ke klasifikasi hipertensi, ada dua tingkat (*stage*) hipertensi yaitu hipertensi *stage* 1 dengan tekanan darah sistolik 140-159 mmHg dan diastolik 90-99 mmHg, hipertensi *stage* 2 dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan diastolik ≥ 100 mmHg (DEPKES, 2006).

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah

Klasifikasi tekanan Darah	Tekanan darah sistolik (mm Hg)		Tekanan darah diastolik (mm Hg)
Normal	<120	Dan	<80
Prehipertensi	120-139	Atau	80-89
Hipertensi *stage* 1	140-159	Atau	90-99
Hipertensi *stage* 2	≥ 160	Atau	≥ 100

Krisis hipertensi merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai oleh tekanan darah yang sangat tinggi yang kemungkinan dapat menimbulkan atau telah terjadi kelainan organ target. Biasanya ditandai oleh tekanan darah > 180/120 mmHg dikategorikan sebagai hipertensi emergensi atau hipertensi

urgensi. *Hipertensi emergensi* tekanan darah meningkat ekstrem disertai dengan kerusakan organ target. *Hipertensi Urgensi* tingginya tekanan darah tanpa disertai kerusakan organ target (DEPKES, 2006).

Karakteristik hewan uji dapat dilihat pada tabel Laurence dkk. (1964) hewan dapat di lihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Hewan

Karakteristik	Tikus (*Rattus norvegicus*)
Pubertas	40-60 hari
Masa beranak	sepanjang tahun
Bunting/Hamil	18-21 hari
Jumlah sekali lahir	6-8
Lama hidup	2-3 tahun
Masa tumbuh	4-5 bulan
Masa laktasi	21 hari
Frekuensi kelahiran/tahun	7
Suhu tubuh	37.7-38.8ºC
Kecepatan respirasi	100-150/menit
Tekanan darah	180/145 S/D
Volume darah	7.5% B.B
Luas permukaan tubuh	$O= Kv^3g^2$ K = 9,13 g =berat badan

4. Aldosteron

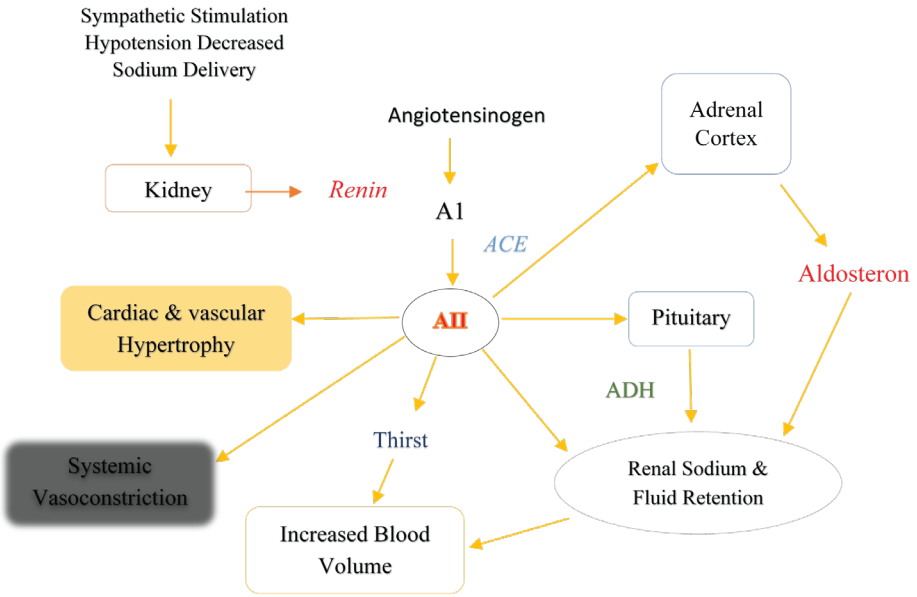
Polimorfisme kandidat gen secara genetik menentukan terjadinya hipertensi esensial. Identifikasi gen yang terlibat dalam patogenesis hipertensi esensial merupakan tantangan besar. Gen *RAAS* (*Renin Angiotensin Aldosteron System*) adalah kandidat gen yang paling atraktif. Salah satu polimorfisme yang berhubungan dengan hipertensi adalah gen *CYP11B2* varian *T* (*–344*) *C* sebagai gen penyandi *aldosterone synthase* dan satu-satunya polimorfisme *single nucleotide* varian *T* (*–344*) *C,* beberapa mutasi *CYP11B2* pada manusia dapat meningkatkan aldosteron karena berhubungan dengan kadar sekresi aldosterone.

Penelitian lainnya tentang hubungan antara polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T* (*–344*) *C* menunjukkan bahwa subjek dengan genotipe TT pada polimorfisme *T* (*–344*) *C* menunjukkan kadar aldosteron lebih tinggi daripada dengan genotipe TC atau CC. Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara polimorfisme gen *CYP11B2* varian *T* (*–344*) *C* dengan tekanan darah. Penelitian selanjutnya juga menunjukkan adanya hubungan antara polimorfisme *CYP11B2* varian *T* (*–344*) *C* dengan hipertensi esensial yang tergantung

pada status *intake* natrium dari subjek penelitian. Sintesis hormon aldosteron (CYP11B2) adalah yang paling banyak diperankan oleh enzim sitokrom P450 yang terletak di bagian glomerulosa dari korteks adrenal, dan merupakan enzim utama dalam proses sintesis aldosteron.

5. Mekanisme Obat Hipertensi

Renin-angiotensin sangat penting pada hipertensi renal atau yang disebabkan karena gangguan pada ginjal. Apabila bila terjadi gangguan pada ginjal, maka ginjal akan banyak menyekresikan sejumlah besar renin. Renin merupakan enzim yang bekerja pada suatu protein, angiotensinogen untuk melepaskan Angiotensin. Renin disekresi oleh sel *juxtaglomelurar* yang terdapat pada dinding arteriol afferen ginjal nefron (DEPKES, 2006).



Gambar 1. Skema RAAS

Renin bekerja secara enzimatik pada protein plasma lain, yaitu suatu globulin yang disebut bahan renin atau angiotensinogen, untuk melepaskan peptida asam amino-10, yaitu angiotensin I. Angiotensin I memiliki sifat vasokonstriktor yang ringan tetapi tidak cukup untuk menyebabkan perubahan fungsional yang bermakna dalam fungsi sirkulasi. Renin menetap dalam darah selama 30 menit sampai 1 jam dan terus menyebabkan pembentukan

angiotensin I selama sepanjang waktu tersebut (DEPKES, 2006). Dalam beberapa detik setelah pembentukan angiotensin I, terdapat dua asam amino tambahan yang memecah dari angiotensin untuk membentuk angiotensin II peptida asam amino-8. Perubahan ini hampir seluruhnya terjadi selama beberapa detik sementara darah mengalir melalui pembuluh kecil pada paru-paru, yang dikatalisis oleh suatu enzim, yaitu enzim pengubah, yang terdapat di endotelium pembuluh paru yang disebut *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE).

Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang sangat kuat, dan memiliki efek-efek lain yang juga mempengaruhi sirkulasi. Angiotensin II menetap dalam darah hanya selama 1 atau 2 menit karena angiotensin II secara cepat akan diinaktivasi oleh berbagai enzim darah dan jaringan yang secara bersama-sama disebut angiotensinase. Selama angiotensin II ada dalam darah, maka angiotensin II mempunyai dua pengaruh utama yang dapat meningkatkan tekanan arteri. Pengaruh yang pertama, yaitu vasokonstriksi, timbul dengan cepat. Vasokonstriksi terjadi terutama pada arteriol dan sedikit lebih lemah pada vena. Konstriksi pada arteriol akan meningkatkan tahanan perifer, akibatnya akan meningkatkan tekanan arteri. Konstriksi ringan pada vena-vena juga akan meningkatkan aliran balik darah vena ke jantung, sehingga membantu pompa jantung untuk melawan kenaikan tekanan (DEPKES, 2006).

Cara utama kedua di mana angiotensin meningkatkan tekanan arteri adalah dengan bekerja pada ginjal untuk menurunkan ekskresi garam dan air. Ketika tekanan darah atau volume darah dalam arteriola eferen turun, enzim renin mengawali reaksi kimia yang mengubah protein plasma yang disebut angiotensinogen menjadi peptida yang disebut angiotensin II. Angiotensin II berfungsi sebagai hormon yang meningkatkan tekanan darah dan volume darah dalam beberapa cara. Sebagai contoh, angiotensin II menaikan tekanan dengan cara menyempitkan arteriola, menurunkan aliran darah ke banyak kapiler, termasuk kapiler ginjal. Angiotensin II merangsang tubula proksimal nefron untuk menyerap kembali NaCl dan air. Hal tersebut akan jumlah mengurangi garam dan air yang diekskresikan dalam urine dan akibatnya adalah peningkatan volume darah dan tekanan darah. Pengaruh lain angiotensin II adalah perangsangan kelenjar adrenal, yaitu organ yang terletak di atas ginjal, yang membebaskan hormon aldosteron. Hormon aldosteron bekerja pada tubula distal nefron, yang membuat tubula tersebut menyerap kembali lebih banyak ion natrium (Na+) dan air, serta meningkatkan volume dan tekanan

darah. Hal tersebut akan memperlambat kenaikan volume cairan ekstraseluler yang kemudian meningkatkan tekanan arteri selama berjam-jam dan berhari-hari. Efek jangka 12 panjang ini bekerja melalui mekanisme volume cairan ekstraseluler, bahkan lebih kuat daripada mekanisme vasokonstriksi akut yang akhirnya mengembalikan tekanan arteri ke nilai normal.

ACEI menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, di mana angiotensin II adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang sekresi aldosteron ACEI memblok degradasi bradikinin dan merangsang sintesis zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk prostaglandin E2 dan prostasiklin. Peningkatan bradikinin meningkatkan efek penurunan tekanan darah dari ACEI, tetapi juga bertanggung jawab terhadap efek samping batuk kering yang sering dijumpai pada penggunaan ACEI. ACEI secara efektif mencegah dan meregresi hipertrofi ventrikel kiri dengan mengurangi perangsangan langsung oleh angiotensin II pada sel miokardial, ACEI dapat diberikan 1 kali/hari kecuali kaptopril waktu paruhnya pendek biasanya dua sampai tiga kali/hari (DEPKES, 2006).

Angitensinogen II dihasilkan dengan melibatkan dua jalur enzim RAAS (*Renin Angiotensin Aldosteron System*) yang melibatkan ACE, dan jalan alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymase ACEI hanya menghambat efek angiotensinogen yang dihasilkan melalui RAAS, di mana ARB menghambat angiotensinogen II dari semua jalan. Oleh karena perbedaan ini ACEI hanya menghambat sebagian dari efek angiotensinogen II. ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensinogen II yang sudah diketahui vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormone antidiuretik dan konstriksi arteriol efferen dari glomerulus. ARB tidak memblok reseptor angiotensinogen tipe 2 (AT2). Jadi efek yang menguntungkan dari stimulasi AT2 (vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel) tetap utuh dengan penggunaan ARB mempunyai waktu paruh cukup panjang untuk pemberian 1 x/hari. Tetapi kandesartan, eprosartan, dan losartan mempunyai waktu paruh paling pendek dan diperlukan dosis pemberian 2x/hari agar efektif menurunkan tekanan darah. ARB mempunyai efek samping paling rendah dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya (DEPKES, 2006).

Penyekat beta telah digunakan pada banyak studi besar untuk hipertensi. Ada tiga karakteristik farmakodinamik dari penyekat beta yang membedakan golongan ini yaitu Kardioselektif (*cardioselektivity*), ISA (*intrinsic*

sympathomimetic activity), menstabilkan membran (*membrane-stabilizing*). Penyekat beta yang mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap reseptor beta-1 dari pada reseptor beta-2 adalah kardioselektif, Adrenoreseptor beta-1 dan beta-2 terdistribusi di seluruh tubuh, Beta-1 reseptor lebih banyak pada jantung dan ginjal, dan beta-2 reseptor lebih banyak ditemukan pada paru-paru, liver, pankreas, dan otot halus arteri. Perangsangan reseptor beta-1 menaikkan denyut jantung, kontraktilitas, dan pelepasan rennin. Perangsangan reseptor beta-2 menghasilkan bronchodilatatasi dan vasodilatasi. Penyekat beta yang kardioselektif kecil kemungkinannya untuk mencetuskan spasme bronkus dan vasokonstriksi. Juga, sekresi insulin dan glikogenolisis secara adrenergik dimediasi oleh reseptor beta-2. Penghambatan reseptor beta-2 dapat menurunkan proses ini dan menyebabkan hiperglikemi atau menimbulkan perbaikan hipoglikemi (DEPKES, 2006).

CCB bekerja dengan menghambat *influx* kalsium sepanjang membran sel. Ada dua tipe *voltage gated calcium channel*: *high voltage channel* (tipe L) dan *low voltage channel* (tipe T). CCB yang ada hanya menghambat *channel* tipe L, yang menyebabkan vasodilatasi koroner dan perifer. Ada dua subkelas CCB, dihidropiridin dan nondihidropiridine. Keduanya sangat berbeda satu sama lain. Efektivitas antihipertensinya hampir sama, tetapi ada perbedaan pada efek farmakodinami yang lain. Nondihidropiridin (verapamil dan diltiazem) menurunkan denyut jantung dan memperlambat konduksi nodal atriventrikular. Verapamil menghasilkan efek negatif inotropik dan kronotropik yang bertanggung jawab terhadap kecenderungannya untuk memperparah atau menyebabkan gagal jantung pada pasien risiko tinggi. Diltiazem juga mempunyai efek ini tetapi tidak sebesar verapamil (DEPKES, 2006).

Penyekat reseptor α1 bekerja pada pembuluh darah perifer dan menghambat pengambilan katekolamin pada sel otot halus, menyebabkan vasodilasi dan menurunkan tekanan darah. Pada studi doxazosin adalah salah satu obat yang digunakan, tetapi di stop lebih awal karena *secondary end point* stroke, gagal jantung, dan kejadian kardiovaskuler terlihat dengan pemberian doxazosin dibanding chlorthalidone. Tidak ada perbedaan pada *primary end point* penyakit jantung koroner fatal dan infark miokard nonfatal. Data ini menunjukkan kalau diuretik tiazid superior dari doxazosin (dan barangkali α1-blocker lainnya) dalam mencegah kejadian kardiovaskuler pada pasien dengan hipertensi. Jadi penyekat alfa adalah obat alternatif kombinasi dengan obat antihipertensi primer lainnya. Penyekat alfa1 memberikan keuntungan

pada laki-laki dengan BPH (*benign prostatic hyperplasia*). Obat ini memblok reseptor postsinaptik alfa1 adrenergik ditempat kapsul prostat, menyebabkan relaksasi dan berkurang hambatan keluarnya aliran urine (DEPKES, 2006).

B. Tanaman Daun Avokad



Gambar 2. Tanaman Daun Avokad

1. Klasifikasi Tanaman

Kerajaan : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Bangsa : Ranales
Suku : Lauraceae
Marga *: Persea*
Jenis : *Persea americana* Mill

2. Syarat Tumbuhan

Pada umumnya tanaman avokad dapat tumbuh di dataran rendah sampai dataran tinggi, yaitu 5-1500 m di atas permukaan laut. Tanaman ini akan tumbuh subur dengan hasil yang memuaskan pada ketinggian 200-1000 m dpl. Untuk tanaman avokad ras Meksiko dan Guatemala lebih cocok ditanam pada ketinggian 1000-2000 m dpl., sedangkan ras Hindia Barat pada ketinggian 5-1000 m dpl. Curah hujan minimum untuk pertumbuhan adalah 750-1000

mm/tahun. Untuk daerah dengan curah hujan kurang dari kebutuhan minimal (2-6 bln kering), tanaman avokad masih dapat tumbuh asal kedalaman air tanah maksimal 2 m. Suhu optimal untuk pertumbuhan avokad berkisar antara 12,8-28,3 °C. Mengingat tanaman avokad dapat tumbuh di dataran rendah sampai tinggi, tanaman avokad dapat mentolelir suhu udara antara 15-30 °C. Kebutuhan cahaya matahari untuk pertumbuhan avokad berkisar 40-80%. Angin diperlukan tanaman avokad, terutama untuk proses penyerbukan. Namun demikian angin dengan kecepatan 62,4-73,6 km/jam dapat mematahkan ranting dan percabangan tanaman avokad yang tergolong lunak, rapuh dan mudah patah. Tanaman avokad untuk dapat tumbuh optimal memerlukan tanah gembur, tidak mudah tergenang air, subur, 11 dan banyak mengandung bahan organik. Jenis tanah yang baik untuk pertumbuhan avokad adalah jenis tanah lempung berpasir (*sandy loam*), lempung liat (*clay loam*), dan lempung endapan (*aluvial loam*). Keasaman tanah (pH) berkisar 5,6-6,4. Bila pH di bawah 5,5, maka tanaman akan menderita keracunan karena unsur Al, Mg dan Fe larut dalam jumlah cukup banyak (Sadwiyanti *et al.*, 2009).

3. Morfologi Tanaman

Bibit berasal dari perbanyakan vegetatif (*grafting*), Penampakan bibit vigor, daun lebar dan berwarna hijau mengilat, batang berwarna cokelat dan tegak lurus, diameter batang 1-1,5 cm, tinggi tanaman 75-100 cm, bibit telah berumur 12 bulan atau lebih setelah sambung atau sudah mengalami 3-4 kali *flush* (Sadwiyanti *et al.*, 2009).

4. Kandungan Senyawa Kimia Tanaman

a. Alkaloid adalah senyawa kimia tanaman hasil metabolisme sekunder, yang terbentuk berdasarkan prinsip pembentukan campuran. Alkaloid dapat ditemukan pada daun, kuncup muda, akar, pada getah yang produksi ditabung-tabung getah dalam epidermis dan sel-sel di bawah epidermis seperti pada korteks. Oleh sebab itu untuk simplisia-simplisia alkaloid digunakan akar, daun, buah, biji dan kulit alkaloid juga merupakan golongan zat metabolit sekunder yang terbesar, yang pada saat ini telah diakui 5500 buah. Alkaloid pada umumnya mempunyai keaktifan fisiologi yang menonjol, sehingga oleh manusia alkaloid sering dimanfaatkan untuk pengobatan. Alkaloid merupakan senyawa yang bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen, biasanya dalam gabungan sebagai bahan dari sistem siklik yang bentuknya

bermacam-macam. Sebagian besar alkaloid merupakan kristal putih yang agak larut dalam air. Alkaloid sekali beracun bagi manusia dengan bahaya yang mempunyai aktivitas fisiologi yang menonjol sehingga digunakan secara luas dalam pengobatan.

b. Flavonoid merupakan derivat dari senyawa phenol tersebar yang ditemukan. Senyawa ini merupakan zat yang memberikan warna zat ungu, merah, biru dan kuning pada tumbuhan-tumbuhan. Secara umum senyawa flavonoid merupakan senyawa dengan 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6, yaitu dua cincin aromatik yang dihubungkan tiga karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga. Gugus hidroksil (-OH). Hampir selalu terdapat dalam flavonoid, khususnya pada cincin B di posisi 3' dan 4', cincin A pada posisi 5 dan 7, atau cincin C pada posisi 3. Gugus hidroksil ini merupakan tempat menempelnya berbagai guna yang dapat meningkatkan kelarutan flavonoid dalam air. Sebagian besar flavonoid disimpan dalam vakuola tengah yaitu ruang dalam sel yang berisi cairan, walaupun disintesis di luar vakuola. Berdasarkan strukturnya, menggolongkan flavonoid dalam enam kelompok antara lain aglikon (flavonoid tak terikat gula), flavonoid-Cglikosida (flavonoid yang terikat gula pada inti benzena), flavonoid-O-glikosida (flavonoid yang terikat gula pada gugus hidroksilnya), biflavonoid (flavonoid biner), flavonoid sulfat (flavonoid yang berikatan dengan satu atau lebih gugus sulfat), dan aglikon yang bersifat optis aktif. Sedangkan menurut fungsi fisiologisnya, flavonoid dikelompokkan menjadi tiga yaitu antosianin (flavonoid yang berperan sebagai pigmen warna), flavonol dan flavon (perlindungan terhadap radiasi UV berlebih dan sebagai sinyal biologis), dan isoflavon (flavonoid biner yang banyak berperan sebagai senyawa pertahanan). Walaupun terlihat beragam, namun golongan flavonoid disintesis oleh prekursor yang sama (fenilalanin, yang merupakan asam amino aromatik) melalui jalur biosintesis asam sikimat yang khas hanya terdapat pada tumbuhan.

Efek flavonoid terhadap bermacam-macam organisme sangat banyak macamnya, flavonoid merupakan senyawa yang memberikan efek pereduksi yang baik, menghambat banyak reaksi oksidasi baik secara enzim maupun non enzim. Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik bagi radikal hidroksi dan superoksid dengan demikian melindungi lipid membran terhadap reaksi yang merusak. Flavonoid

mengandung sistem aromatis yang terkonjugasi dan karena itu menunjukkan pita serapan kuat pada daerah spektrum UV sinar tampak. Kamferol, quercetin, dan luteolin merupakan senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antitusif.

c. **Saponin** adalah glikosida triterpenoid dan sterol. Saponin berasal dari bahasa Latin "*sapo*" yang berarti sabun, diberi nama demikian karena sifatnya yang menyerupai sabun. Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air dan pada konsentrasi yang rendah sering menyebabkan hemolisis sel darah merah. Dalam larutan yang sangat encer saponin sangat beracun untuk ikan, dan tumbuhan yang mengandung saponin telah digunakan sebagai racun ikan selama beratus-ratus tahun. Konsentrasi rendah sering menyebabkan hemolisis sel darah merah pada tikus. Pada umumnya saponin bereaksi netral (larut dalam air), beberapa ada yang bereaksi asam (sukar larut dalam air) dan sebagian kecil ada yang bereaksi basa. Beberapa saponin juga bekerja sebagai antimikroba. Senyawa saponin dapat bersifat antibakteri dengan merusak membran sel. Rusaknya membran menyebabkan substansi penting keluar sel dan juga dapat mencegah masuknya bahan-bahan penting ke dalam sel. Jika fungsi membran sel dirusak maka akan mengakibatkan kematian sel. Menyatakan bahwa saponin adalah senyawa polar yang keberadaannya dalam tumbuhan dapat diekstraksi dengan pelarut F, G dan polar. Saponin memiliki efek surfaktan sehingga memungkinkan memiliki efek mukolitik.

C. Khasiat Obat Tradisional

Avokad berasal dari Amerika Tengah, yaitu Mexico, Peru dan Venezuela, dan telah menyebar luas ke berbagai negara sampai ke Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Ada 3 kelompok besar spesies avokad yaitu kelompok Mexico, Indian Barat dan Guatemala. Ketiganya mempunyai perbedaan dalam ukuran buah, tekstur kulit buah, rasa, kandungan lemak, ketahanan terhadap penyakit dan penyimpanannya, serta daya adaptasinya terhadap lingkungan. Berbagai tipe avokad di atas telah menyebar ke berbagai wilayah di Indonesia. Avokad kelompok Mexico meragakan buah ukuran kecil dengan bobot 85-350 g, kulit tipis, halus mengkilap, serta daging buah mengandung kadar minyak tinggi antara 10-30%. Avokad kelompok Indian Barat berukuran sedang dengan kulit halus lentur, daging buah mengandung kadar minyak antara 3-10%, toleran

terhadap kadar garam tinggi dalam tanah. Avokad kelompok Guatemala berukuran besar dengan bobot buah ≥ 405 g, kulit tebal dan kasar, kandungan minyak daging buah antara 10-30%. (Sadwiyanti *et al.*, 2009).

Buah avokad segar mempunyai nilai gizi yang tinggi. Kandungan gizi buah avokad setiap 100 g daging buah yaitu kalori sekitar 136-150, protein 0,9 g, lemak 6,2 g, karbohidrat 10,5 g, kalsium 3,6-20,4 mg, fosfor 20,7-64,1 mg, serat 1,0-2,1 g, besi 0,38-1,28 mg, abu 0,46-1,68 g, vitamin C 13 mg, vitamin B1 0,05 mg, vitamin B2 0,06 mg, ascorbic acid 4,5-21,3 mg, Nitrogen 0,130-0,382 g, kadar air 65,7-87,7 g, dan vitamin A 70 RE. Jumlah vitamin A tergantung pada warna buahnya. Daging buah dengan warna kuning lebih banyak vitamin A-nya dari pada daging buah yang berwarna pucat. Buah avokad juga mengandung lemak tak jenuh, sekitar 78%, termasuk asam oleik dan linoleik yang mudah dicerna dan berguna untuk memfungsikan organ-organ tubuh secara baik (Sadwiyanti *et al.*, 2009).

D. Simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat tradisional yang belum mengalami pengolahan kecuali proses pengeringan, simplisia dapat dibagi ke dalam dua kelompok, yaitu simplisia tumbuhan dan simplisia hewan, kemudahan budidaya dan penanganan membuat simplisia tumbuhan lebih mudah ditemui bila dibandingkan dengan simplisia hewan. Jenis simplisia tumbuhan yang bisa ditemui sangat beragam tergantung pada jenis dan bagian tumbuhan yang dimanfaatkan seperti daun, bunga, biji, rimpang, batang dan akar, simplisia dapat dibedakan menjadi tiga yaitu:

1. Simplisia nabati

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Eksudat adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau isi sel dengan cara tertentu dipisahkan dari tanamannya dan belum berupa zat kimia murni.

2. Simplisia hewani

Simplisia hewani adalah simplisia yang berupa hewan atau bagian hewan zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan bukan berupa zat kimia murni.

3. Simplisia pelikan (mineral)

Simplisia pelikan adalah simplisia yang berupa bahan-bahan pelikan (mineral) yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan

belum berupa zat kimia murni. Simplisia telah lama dikenal masyarakat sebagai obat tradisional yang digunakan untuk mencegah atau mengobati suatu penyakit tertentu. Agar dapat bermanfaat secara optimal, simplisia selayaknya harus memenuhi syarat sebagai simplisia yang aman, berkhasiat dan bermutu baik. Simplisia yang aman adalah simplisia yang tidak mengandung bahaya bagi kesehatan baik bahaya mikrobiologis, bahaya kimia maupun bahaya fisik. Simplisia yang berkhasiat adalah simplisia yang masih mengandung bahan aktif yang berkhasiat bagi kesehatan. Simplisia yang bermutu baik adalah yang dapat diterima secara organoleptik dan layak dikonsumsi sesuai dengan karakteristik masing-masing jenis simplisia.

Proses pengeringan dilakukan untuk mendapatkan simplisia yang berkualitas dan ada beberapa cara pengeringan yang sering dilakukan untuk menghasilkan simplisia tanaman, seperti pengeringan dengan penjemuran sinar matahari, oven maupun kombinasi antara keduanya. Kandungan bahan aktif yang terdapat pada tanaman sangat dipengaruhi oleh proses pengeringan. Setiap jenis tanaman mempunyai respons yang berbeda dan ada beberapa tanaman yang peka terhadap penyinaran matahari langsung serta suhu yang terlalu tinggi.

Pengeringan yang tepat akan menghasilkan mutu simplisia yang tahan disimpan lama dan tidak terjadi perubahan bahan aktif yang dikandungnya. Sebaliknya pengeringan suatu bahan terlalu lama dan suhunya yang terlalu tinggi dapat menurunkan mutu karena dapat merusak komponen-komponen yang terdapat di dalamnya.

Pengeringan harus disesuaikan dengan bahan tanaman yang akan dikeringkan. Bahan tanaman seperti akar, daun, bunga, dan buah, maka suhu dan metode pengeringan harus diperhatikan untuk menghindari berkurangnya kadar zat berkhasiat. Bahan yang berasal dari bunga dan daun harus tidak mengubah warna dan aroma aslinya, karena daun dan bunga mudah mengalami kerusakan selama pengeringan. Daun, herba, dan bunga dapat dikeringkan dengan kisaran suhu 20-40°C.

E. Skema Ekstraksi

1. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau

serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Pemilihan pelarut sangat penting dalam proses ekstraksi sehingga bahan berkhasiat yang akan ditarik secara sempurna (Elisa *et al.*, 2020). Ekstrak tumbuhan obat yang dibuat dari simplisia nabati dapat dipandang sebagai bahan awal, bahan antara atau bahan produk jadi. Ekstrak sebagai bahan awal dianalogikan dengan komoditas bahan baku obat yang dengan teknologi fitofarmasi diproses menjadi produk jadi. Ekstrak sebagai bahan antara berarti masih menjadi bahan yang dapat diproses lagi menjadi fraksi-fraksi, isolat senyawa tunggal atau sebagai campuran dengan ekstrak lain. Ekstrak sebagai produk jadi berarti ekstrak yang berada dalam sediaan obat jadi siap digunakan oleh penderita (Elisa *et al.*, 2020).

2. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Prinsip metode ini adalah pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Elisa *et al.*, 2020).

Maserasi dapat dilakukan dengan cara memasukkan 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok, dimasukkan dalam bejana lalu dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil berulang-ulang diaduk, sari kemudian diencerkan dan ampas diperas. Ampas dicuci dengan cairan penyari secukupnya hingga diperoleh 100 bagian. Keuntungan metode maserasi adalah alat yang digunakan sederhana, murah dan mudah dilakukan (Elisa *et al.*, 2020).

3. Fraksinasi

Fraksinasi merupakan proses pemisahan antara zat cair dengan zat cair. Fraksinasi dilakukan secara bertingkat berdasarkan tingkat kepolarannya yaitu dari non polar, semi polar, dan polar. Senyawa yang memiliki sifat non polar akan larut dalam pelarut non polar, yang semi polar akan larut dalam pelarut semi polar, dan yang bersifat polar akan larut ke dalam pelarut polar (Elisa *et al.*, 2020).

Fraksinasi ini umumnya dilakukan dengan menggunakan metode corong pisah atau kromatografi kolom. Kromatografi kolom merupakan salah

satu metode pemurnian senyawa dengan menggunakan kolom. Ekstrak yang telah dilarutkan dalam *aquadest*, nantinya akan dimasukkan ke dalam corong pisah dan dicampur dengan pelarut berdasarkan tingkat kepolarannya. Setelah itu corong pisah dikocok. Setelah dikocok, akan terbentuk dua lapisan. Pelarut yang memiliki massa jenis lebih tinggi akan berada di lapisan bawah, dan yang memiliki massa jenis lebih kecil akan berada di lapisan atas. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak nantinya akan terpisah sesuai dengan tingkat kepolaran pelarut yang digunakan. Senyawa ini akan tertarik oleh pelarut yang tingkat kepolarannya sama dengan dengan senyawa tersebut.

4. Cairan penyari untuk ekstraksi

Pemilihan larutan penyari juga harus memenuhi kriteria yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara kimia dan fisika, beraksi netral, selektif yaitu menarik zat berkhasiat yang dikehendaki, tidak mempengaruhi zat berkhasiat. Cairan penyari atau pelarut ada tiga macam yaitu pelarut polar, semi polar dan non polar, contoh cairan penyari adalah etanol, *n*-heksana, etil asetat dan air.

Etanol dapat melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, kumarin, flavonoid, antrakuinon, steroid, dan klorofil. Lemak, malam, tanin, dan saponin hanya sedikit larut. Etanol dipertimbangkan sebagai larutan penyari karena lebih selektif, kapang dan kuman kulit tidak dapat tumbuh dalam etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorbsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada skala perbandingan, panas diperlukan lebih sedikit.

Pelarut *n*-heksana merupakan pelarut non polar berupa cairan yang jernih, tidak berwarna, dapat bercampur dengan etanol, mudah menguap, mudah terbakar dan mempunyai bau seperti eter lemah atau bau seperti petroleum, praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol. *n*-heksana dapat melarutkan senyawa-senyawa non polar antara lain minyak atsiri, terpenoid, triterpenoid, sterol, lemak, dan asam lemak, alkaloid, karotenoid, klorofil dan resin.

Etil asetat merupakan pelarut yang mudah diuapkan, tidak higroskopis, dan memiliki toksisitas rendah. Etil asetat bersifat semi polar sehingga mampu menarik senyawa aglikon maupun glikon flavonoid. Etil asetat dapat digunakan sebagai pelarut karena dapat menarik senyawa golongan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan polifenol**.**

Air adalah pelarut yang sangat polar digunakan untuk menyari senyawa-senyawa organik polar sehinga cocok digunakan untuk pelarut polar dalam

proses fraksinasi. Pemekatan yang dapat dilakukan dengan diuapkan dengan tangas air menggunakan penangas air. Pelarut air dipilih karena air dapat melarutkan garam alkaloid, minyak menguap, glikosida, tanin, gula, gom, pati, protein, lendir, enzim, lilin, lemak, pektin, zat warna asam organik. Kekurangan menggunakan air adalah zat aktif yang tersari juga zat lain yang tidak diperlukan atau bahkan dapat menggunakan proses pembuatan sari seperti gom, pati, protein, lemak, enzim, lendir, dan lain-lain. Air juga merupakan tempat tumbuh bagi kuman, kapang, dan khamir. Air dapat melarutkan garam, alkaloid, tanin, gula, gom, pati, protein, lendir, enzim, zat warna dan asam organik.

F. Hewan Pemeriksaan (Tikus Putih (*Rattus norvegicus*))



Gambar 3. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), (Fauziyah, 2016).

1. Klasifikasi tikus

Klasifikasi ilmiah adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Subordo : Odontoceti
Familia : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus* (Akbar, 2010).

a. Karakteristik fisik

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina adalah mamalia yang tergolong spontan. Pada golongan ini ovulasi terjadi pada pertengahan siklus estrus yang dipengaruhi oleh adanya lonjakan LH (*Luteinizing hormone*). Tikus termasuk hewan yang bersifat poliestrus, memiliki siklus

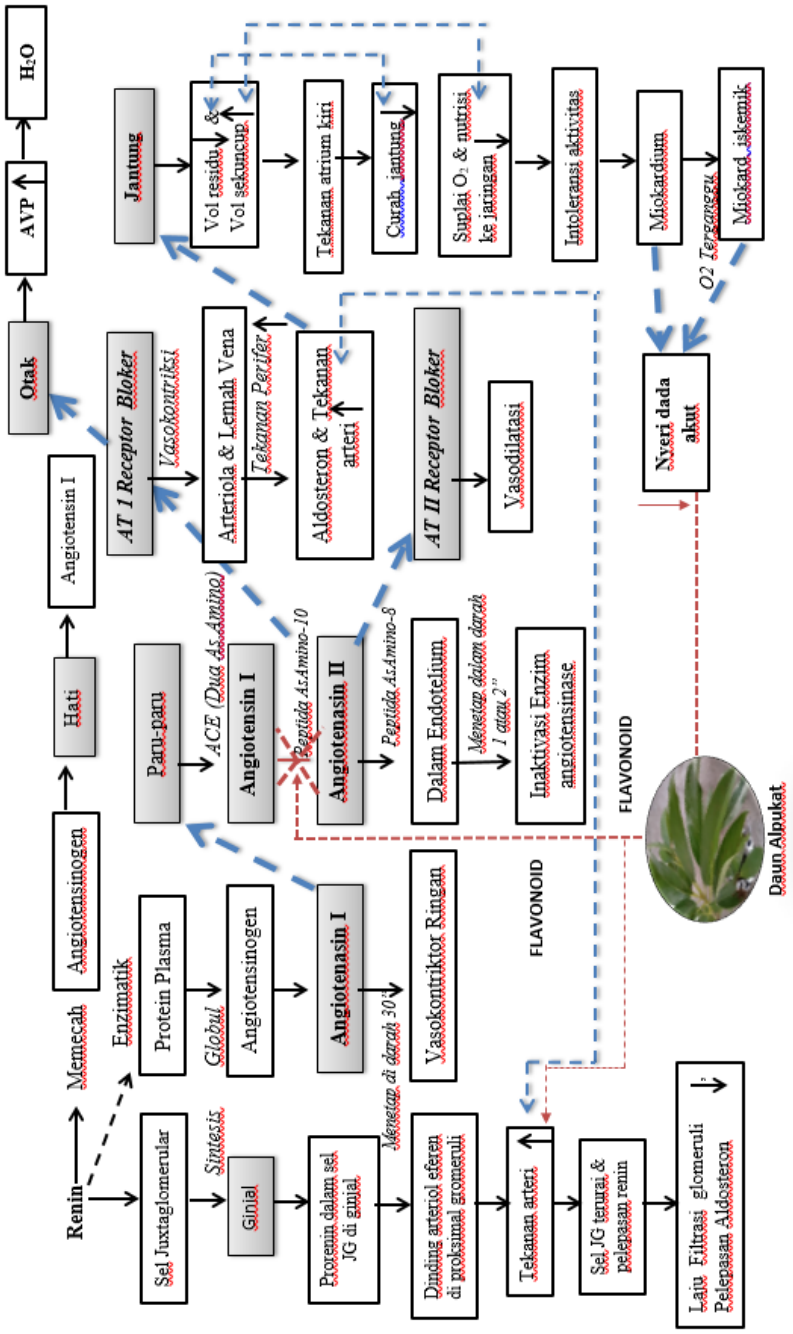
reproduksi yang sangat pendek. Setiap siklus lamanya berkisar antara 4-5 hari. Ovulasi sendiri berlangsung 8-11 jam sesudah dimulainya tahap estrus. Folikel yang sudah kehilangan telur akibat ovulasi akan berubah menjadi korpus luteum (KL), yang akan menghasilkan progesteron atas rangsangan LH. Progesteron bertanggung jawab dalam menyiapkan endometrium uterus agar reseptif terhadap implantasi embrio (Akbar, 2010).

G. Kontemplasi Pemikiran

Berdasarkan uraian di atas yang dapat disusun hipotesis dalam penelitian yaitu:

1. Ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad dapat menurunkan sistolik dan diastolik pada tikus yang diberi induksi NaCl dan Prednison.
2. Adanya perbaikan jaringan jantung pada tikus dengan antibodi pembanding P47 secara imunohistokimia.
3. Dosis efektif ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad ialah 250 mg/kgbb.

H. Sketsa Paham



Gambar 4. Sketsa Paham

BAB III

TATA PROSES PENINDAKLANJUTAN

Penelitian eksperimental yang dilaksanakan pada bulan Maret 2021 sampai Agustus 2021 yang dilakukan di Laboratorium Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang dan Patologi Anatomi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan izin etik dengan nomor 263/AHW-SW/KEPK/STIFAR/EC/V/2021.

A. Determinasi



Gambar 5. Tanaman Avokad

Tanaman avokad yang didapat dari Kecamatan Pringsurat, Kabupaten Tawangmangu, Semarang Jawa Tengah. Tanaman tersebut digunakan sebagai dasar dalam penelitian mengenai tanaman yang digunakan sebagai keperluan determinasi atau mengetahui kebenaran tanaman. Penelitian ini dilakukan determinasi di Laboratorium Biologi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi

Yayasan Pharmasi Semarang. Hasil determinasi menyatakan spesies tumbuhan merupakan tanaman Persea Americana Mill. Hasil determinasi berdasarkan buku *Flora of Java Vol II* (Backer & Van Den Brink, 1965). Pengamatan determinasi tanaman yang dilakukan dengan menggunakan tanaman secara utuh yang meliputi daun, batang, akar, dan buah hal ini berfungsi untuk mengetahui atau dapat memastikan jenis tanaman yang digunakan apakah sesuai dengan literatur yang sebelumnya atau berbeda.

B. Formalitas Pelaksanaan

Daftar alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian model hipertensi pada tikus jantan galur *wistar* yang diinduksi NaCl dan Prednison.

1. Alat

Ekstrak dan fraksi yaitu kain flanel, kertas saring Whatman, bejana berwarna gelap, neraca elektrik, *beaker glass*, oven, blender, ayakan dan vakum, batang pengaduk, *Rotary Evaporator,* alat untuk perlakuan hewan uji adalah timbangan analitik, alat untuk mengukur tekanan darah alat @ Instrumen MrBp *blood pressure analyzer tail cuff*. Alat untuk penetapan susut pengeringan *moisture balance,* lempeng KLT

2. Bahan

Daun avokad, etanol 96%, n-heksana, etil asetat, air, kontrol negatif yang digunakan adalah CMC, kontrol positif Captopril 25mg, pakan tikus BR1, bahan penginduksi NaCl dan Presnison, Klorofom, Metanol.

3. Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus jantan (*Galur wistar*) total hewan uji sebanyak 45 ekor, hewan uji dikelompokkan menjadi 9 dengan jumlah masing-masing kelompok sebanyak 5 hewan uji.

C. Pengeringan Tanaman



Gambar 6. Pengeringan Daun Avokad

Daun avokad diambil dari Kecamatan Pringsurat, Kabupaten Tawangmangu, Semarang Jawa Tengah, setelah itu disortasi, dicuci dengan air mengalir hingga bersih kemudian ditimbang. Daun avokad yang telah ditimbang dipotong menjadi dua bagian kemudian siapkan tempat pengering atau oven dengan suhu 40◦C diamkan sampai mengering dan siap untuk dihaluskan (Elisa *et al.*, 2020).

D. Persiapan Simplisia



Gambar 7. Serbuk Simplisia Daun Avokad

Setelah daun avokad disortasi kering mulai dilakukan penyerbukan simplisia kering daun avokad, dengan cara dihaluskan dengan alat penggiling atau penghalus simplisia, kemudian diayak dengan ayakan nomor 40 dan nomor 30, Diambil serbuk simplisia yang lolos ayakan nomor 30 dan tidak lolos ayakan nomor 40 kemudian disimpan dalam wadah tertutup, kering, tidak lembap (Elisa *et al.*, 2020).

E. Ekstrak Etanol Daun Avokad

Serbuk simplisia yang diperoleh ditimbang menggunakan neraca kasar yakni sebanyak 500g digunakan untuk 5 kali replikasi dan 558,4g kemudian tuangkan ke dalam toples kaca tambahkan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:10 (serbuk: etanol 96%) dan maserasi selama 3x24 jam dengan sesekali pengadukan, maserat diambil menggunakan kertas saring Whatman. Maserat ditampung dan ampas dipisahkan, setelah didapat hasil hitunglah rendemennya (Purwidyaningrum *et al.*, 2017).

F. Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Daun Avokad

Fraksinasi dengan metode ekstraksi cair-cair, Ekstrak etanol daun avokad sebanyak 100 gram dimasukkan dalam *beaker glass* tambahkan etanol sampai tercampur. Masukkan pelarut air dan *n*-heksana dengan perbandingan (1:1) ke dalam corong pisah, tambahkan dengan ekstrak etanol daun avokad yang sudah tercampur kemudian di kocok selama 1 menit dan didiamkan selama 10 menit. Fraksi air berada di bagian bawah diambil kemudian pekatkan dengan menggunakan *waterbath* pada suhu 40^{o}C dan fraksi *n*-heksana di bagian atas dan pekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60^{o}C proses ini dilakukan sebanyak 3 kali (Purwidyaningrum *et al.,* 2017).

Sebanyak 100 gram ekstrak dimasukkan ke dalam *beaker glass* dan tambahkan etanol hingga tercampur, masukkan pelarut air dan etil asetat dengan perbandingan (1:1) ke dalam corong pisah ditambahkan dengan ekstrak etanol daun avokad yang sudah tercampur kemudian dikocok selama 1 menit dan diamkan selama 10 menit. Fraksi air yang berada di bagian bawah diambil pekatkan menggunakan *waterbath* suhu 40^{o}C dan fraksi etil asetat berada di bagian atas diambil dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60^{o}C proses ini dilakukan sebanyak 3 kali (Purwidyaningrum *et al.,* 2017).

G. Susut Pengeringan

Sebanyak 1 gram ekstrak etanol daun avokad diletakkan pada lempeng *alumunium foil* kemudian letakkan pada alat *Moisture Analyzer* selanjutnya panaskan pada suhu 105̊C selama 15 menit, dilakukan 3x percobaan dihitung nilai rata-ratanya. Susut pengeringan dapat memenuhi syarat apabila <10 (Salamah & Widyasari, 2015).

H. Fitokimia Daun Avokad

Uji pendahuluan ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad yang dilakukan meliputi:

1. Alkaloid

Uji alkaloid yang dilakukan pertama timbang sebanyak 1 gram ekstrak kental dan fraksi-fraksi daun avokad, sebanyak 1 ml HCl 2 N dan 9 ml *aqua-dest*, dipanaskan di atas penangas air selama 2 menit setelah itu dinginkan dan saring, diambil filtrat beberapa tetes masukan ke dalam 3 tabung reaksi, ditambahkan 2 tetes pereaksi mayer dan terbentuk endapan putih/kuning, tambahkan 2 tetes pereaksi bouchardat sehingga terbentuk endapan cokelat sampai hitam, tambahkan 2 tetes pereaksi dragendrof sehingga terbentuk endapan jingga sampai merah cokelat, Bila sedikitnya 2 dari 3 pereaksi menghasilkan endapan yang sama maka positif mengandung alkaloid (Sentat & Permatasari, 2017).

2. Flavonoid

Uji flavonoid yang dilakukan timbang sebanyak 1 gram ekstrak kental dan fraksi-fraksi daun avokad, kemudian masukkan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 2 tetes HCl pekat, serbuk Mg, dan 2 tetes amil alcohol, sehingga menghasilkan warna kuning, jingga, atau merah pada lapisan amil alkohol memberikan indikasi adanya flavonoid (Sentat & Permatasari, 2017).

3. Uji Saponin

Uji saponin yang pertama timbang sebanyak 1 gram ekstrak kental dan fraksi-fraksi daun avokad, kemudian masukkan ke dalam tabung reaksi, selanjutnya tambahkan air panas secukupnya, kemudian dikocok selama 15 menit dan tambahkan 2 tetes HCl 2 N, Bila terbentuk buih permanen selama kurang lebih 10 menit maka memberikan indikasi adanya saponin (Sentat & Permatasari, 2017).

4. Tanin

Uji Tanin timbang sebanyak 1 gram ekstrak kental dan fraksi-fraksi daun avokad, kemudian tambah 10 ml air suling selanjutnya saring, Filtrat diencerkan dengan air suling sampai tidak berwarna, kemudian diambil 2 mL filtrat dan ditambahkan 1 sampai 2 tetes pereaksi FeCl3, bila terbentuk warna biru tua atau hijau kehitaman memberikan indikasi adanya tanin (Sentat & Permatasari, 2017).

5. Uji Steroid dan Triterpenoid

Uji steroid dan triterpenoid yang dilakukan timbang sebanyak 1 gram ekstrak kental dan fraksi-fraksi daun avokad, tambahkan pelarutnya kemudian diuapkan menggunakan cawan porselin. residu dilarutkan dengan 0,5 mL kloroform, kemudian ditambahkan 0,5 mL asam asetat anhidrat, tambahkan Asam sulfat pekat sebanyak 2 mL melalui dinding tabung, Terbentuk cincin kecokelatan atau violet pada perbatasan larutan menunjukkan adanya triterpenoid, sedangkan bila muncul cincin biru kehijauan menunjukkan adanya steroid (Manoranjan *et al.*, 2018).

I. KLT Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Daun Avokad

1. Ekstrak Etanol Daun Avokad

Pembuatan fase gerak kloroform:metanol (1:9) dan penjenuhan, larutan baku kuersetin dan ekstrak kental daun avokad ditotolkan pada lempeng KLT kemudian spot di bawah lampu UV 254 nm, Lempeng KLT dielusi hingga batas elusi, hasil spot diamati yang terpisah dengan sinar tampak, UV254, dan diberi penampak bercak uap moniak 25%.

2. Fraksi Air

Pembuatan fase gerak kloroform:metanol (1:10) dan penjenuhan, baku kuersetin dan sampel fraksi air daun avokad ditotolkan pada lempeng KLT, Dilihat spot di bawah lampu UV 254 nm, Lempeng KLT dielusi hingga batas elusi, Diamati spot yang terpisah dengan sinar tampak, UV254, dan diberi penampak bercak uap moniak 25%.

3. Fraksi n-Heksana dan Etil Asetat

Pembuatan fase gerak kloroform:metanol (4:6) dan penjenuhan, kemudian baku kuersetin dan etil asetat dan n-heksan daun avokad ditotolkan pada lempeng KLT, dilihat pada bagian spot di bawah lampu UV 254 nm, lempeng KLT

dielusi hingga batas elusi dan amati spot yang terpisah dengan sinar tampak, UV254, dan diberi penampak bercak uap moniak 25%.

J. Larutan Stok Prednisone 1,5mg/KgBB Tikus

Dihitung dosis tikus terbesar dan konsentrasi larutan stok kemudian timbang beberapa tablet prednison dihitung reratanya ad halus, hitung serbuk yang akan digunakan, kemudian ditimbang dan hitunglah larutan stok sebenarnya, kembangkan CMC 0,5%, disuspensikan prednison ke dalamnya. Masukan labu takar, tambahkan *aquadest* hingga tanda batas hingga homogen.

K. Larutan Suspensi NaCl 2%

Dihitung NaCl yang dibutuhkan kemudian timbang, selanjutnya larutkan NaCl dalam *aquadest*, Dimasukan labu takar, tambahkan *aquadest* hingga tanda batas dan homogenkan**.**

L. Pemeriksaan Aktivitas Antihipertensi

Penelitian aktivitas antihipertensi menggunakan 45 ekor tikus dan hewan uji dibagi menjadi 9 kelompok, di mana kelompok 1 (Kontrol Normal), kelompok II (Captopril 25mg), kelompok III (Na CMC 0.5%), kelompok IV (E. 75mg), kelompok V (E. 150mg), kelompok VI (E. 250mg), kelompok VII (FA), kelompok VIII (FEA), kelompok IX (FH). Pengujian pertama yaitu kelompok 1-6 dahulu kemudian diukur tekanan darah dengan menggunakan alat MrBP *Blood Pressure Analizer Tail Caff* (Elisa *et al.*, 2021). Hari ke-0 (T0) sebelum perlakuan. Pada T0 diberikan standar pakan BR1 dan diberi minum.

Hari ke 1-7 (T1) diberikan prednisone dan NaCl sebagai induksi kemudian hari ke-7 diukur tekanan darahnya, kemudian pada hari ke 8-14 (T2) diberikan prednisone dan NaCl sebagai induksi kemudian hari ke-14 diukur tekanan darahnya dan pada hari ke 15-21 (T3) diberikan prednisone dan NaCl sebagai induksi kemudian hari ke-21 diukur tekanan darahnya. Hari ke 22-28 (T4) diberikan captopril 25 mg dan dosis ekstrak 75mg, 150mg, 250mg/KgBB hari ke-28 diukur tekanan darahnya, selanjutnya dosis ekstrak terbaik dilanjutkan ke dosis fraksi air, etil asetat, n-heksana dengan perlakuan yang sama (Purwidyaningrum *et al.*, 2017).

M. Peninjauan Imunohistokimia Jaringan Jantung

Fiksasi jaringan dengan larutan Bouin’s

Tahap fiksasi jaringan dengan larutan Bouin’s dilakukan dengan prosedur sebagai berikut: 75 ml, asam pikrat yang telah dijenuhkan dengan

air suling dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml kemudian ditambahkan 25 ml formalin 37–40% dan 5 ml asam asetat glasial, untuk membuat larutan fiksatif. Selanjutnya larutan tersebut dimasukkan dalam *beaker glass* 100 ml dan goyangkan hingga tercampur rata. Langkah berikutnya, jaringan hasil biopsi atau nekropsi dimasukkan ke dalam wadah berupa pot salep kecil dan ditambah larutan fiksatif sampai seluruh jaringan terendam sempurna. Setelah itu, diberi label (berupa kertas kecil) lalu ditempelkan pada wadah sebagai penanda. Jaringan difiksasi dalam larutan Bouin's selama 24 jam.

Tahap pembuatan blok parafin

Pada tahap pembuatan blok parafin adalah: jaringan pada pot salep yang berisi larutan Bouin's disiapkan dengan ketebalan maksimal 0,5x1x1 cm kemudian dilakukan proses dehidrasi. Proses dehidrasi adalah: cairan fiksatif dibuang ke dalam botol penampung namun jaringan tetap dijaga berada di dalam pot dan tidak ikut terbuang. Kemudian alkohol 70% sebanyak 30 ml dimasukkan ke dalam pot dam ditutup, ditunggu selama 15 menit sambal digoyang sesekali. Proses ini diulang dan dilakukan secara bertahap untuk alkohol 80%, 90%, 95%, 100% alkohol absolut I, II, dan III. Setelah itu dilanjutkan ke proses *clearing.*

Clearing dilakukan dengan cara**,** jaringan diambil dan dimasukkan dalam botol kaca bening berisi 100 ml *xylen* 1 kemudian didiamkan selama 20 menit. Setelah itu jaringan diambil lagi dan dikeringkan dengan kertas saring lalu proses diulangi kembali serta dilakukan secara bertahap dengan larutan *xylen* II dan III. Selanjutnya dilakukan proses *embedding.*

Embedding dilakukan dengan cara sebagai berikut: jaringan diambil dan dimasukkan ke dalam botol bening berisi campuran 50 ml toluol parafin jenuh selama semalam dalam suhu ruang. Kemudian dilakukan proses infiltrasi di dalam inkubator suhu 60^0C secara berturut–turut sebagai berikut: jaringan diambil, lalu dimasukkan ke dalam botol bening berisi parafin cair I dan didiamkan selama 10 menit. Proses tersebut diulangi untuk parafin cair II dan III.

Setelah proses *embedding* selesai, jaringan ditanam dalam cetakan atau kaset dengan cara menuangkan parafin cair ke dalam cetakan atau kaset dan jaringan diletakkan di dalamnya. Pada proses ini perlu diperhatikan orientasi jaringan agar sesuai dengan potongan yang direncanakan. Kemudian pada cetakan diberi label unik dengan kertas HVS atau label dituliskan pada kaset dengan spidol permanen, lalu data unik sampel dimasukkan ke dalam dokumen sampel. Setelah itu cetakan atau kaset diletakkan di suhu ruang hingga beku dan membentuk blok, lalu disimpan pada suhu 4^0C.

Tahap deparafinasi dan rehidrasi

Pada tahap ini larutan alkohol konsentrasi 70%, 80%, 90%, 95%, dan alkohol absolut disiapkan, kemudian *slide* yang akan diwarnakan diatur dalam *staining* jaringan (maksimum 15 *slide*). Setelah itu dilakukan proses perendaman *slide* dalam larutan alkohol secara berturut–turut yaitu *xylol* I, *xylol* II (masing–masing selama 10 menit), alkohol 100% ke-1, alkohol 100% ke-2 (masing–masing selama 5 menit), alkohol 95%, 90%, 80%, 70% (masing–masing selama 1 menit), dan terakhir dicuci dengan air suling. Setelah perendaman selesai, *slide* di sekeliling jaringan dibersihkan dari sisa parafin dengan kertas tisu, kemudian *slide* siap dibaca.

Tahap pewarnaan hematoksilin–eosin

Prosedur pada tahap pewarnaan ini adalah sebagai berikut: *slide* yang siap diwarnai (maksimal 15 *slide*) dan telah melalui proses deparafinasi diatur dalam *staining* jaringan, kemudian dimasukkan dalam larutan hematoksilin 75 ml ke dalam *staining* tersebut dan ditunggu 3–5 menit (dalam hal ini, waktu inkubasi tergantung daya serap jaringan dan pemakaian). Setelah itu, larutan hematoksilin dituang ke dalam botol penyimpanan dan dicuci dengan air suling 3 kali selama 1 menit (setiap kali pencucian, air suling dibuang). Setelah pencucian, *acid* alkohol dimasukkan ke dalam *staining* jaringan dan didiamkan selama 30 detik. Kemudian *acid* alkohol tersebut dituangkan ke dalam botol penyimpanan dan dicuci dengan air mengalir selama 3–5 menit, sebanding dengan inkubasi di dalam hematoksilin, lalu dibilas kembali dengan air suling 1 kali.

Selanjutnya dimasukkan larutan eosin 1% ke dalam *staining* jaringan, lalu didiamkan selama 1–2 menit tergantung jenis jaringan. Setelah itu, larutan eosin dituang ke dalam botol penyimpanan dan *slide* dibilas dengan air suling 3 kali. Setiap kali pencucian air suling dibuang. Setelah tahap pewarnaan selesai, dilakukan proses dehidrasi kemudian dilanjutkan dengan proses *mounting,* lalu hasil diamati di bawah mikroskop.

Tahap dehidrasi (sesudah pewarnaan)

Pada tahap ini, siapkan larutan konsentrasi alkohol 70%, 80%, 90%, 95%, alkohol absolut, *xylol* 1, dan *xylol* 2. *Slide* yang telah diwarnai disiapkan dalam *staining* jaringan (maksimum 15 *slide*). Setelah itu dilakukan proses perendaman *slide* dalam larutan alkohol mulai dari alkohol 70% selama kurang lebih 1 menit. Perendaman dilanjutkan dengan menggunakan alkohol 80%, 90 %, 95%, 100%, *xylol* 1 hingga tahap terakhir yaitu *xylol* 2 menggunakan prosedur

yang sama. Setelah dehidrasi, *slide* dibersihkan menggunakan kertas tisu hingga kering dan selanjutnya dilakukan proses *mounting*.

Proses *mounting*

Tahap proses *mounting* adalah sebagai berikut: sediaan histologi dicuci dengan air suling 3 kali kemudian diberi perlakuan berturut–turut yaitu, dehidrasi dengan alkohol 70%, 80%, 90%, 95%, dan 100% masing–masing selama 1 menit dan dilanjutkan dengan *xylol* I, II, III, masing–masing selama 3 menit.

Tahap pembacaan sampel

Tahap ini merupakan tahap terakhir dari uji histopatologi jantung. Tujuannya adalah untuk mengamati letak kerusakan jaringan jantung yang dikehendaki dan menginterpretasikan parameter perubahan histologi jaringan jantung pada preparat uji.

N. Preparat Imunohistokimia

Pengerjaan preparat imunohistokimia, fotomikroskopi dan kuantifikasi dilakukan di Laboratorium Radioputro, Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Adapun prosedur IHC, fotomikroskopi, dan kuantifikasi, yaitu: preparasi *slide* sampel jaringan jantung tikus galur *wistar*, melihat struktur anatomi sel yang akan diamati, optimasi pengenceran/*dilution* dan *operating time* antibodi p47, IHC terhadap sampel, dan fotomikroskopi sel jantung.

O. Sketsa Perolehan

Data yang diperoleh bersifat kualitatif, kuantitatif, dan semikuantitatif. Data kualitatif berupa kandungan kimia dari ekstrak dan fraksi daun avokad dan gambaran kerusakan sel jantung. Data kuantitatif berupa jumlah kerusakan sel jantung baik yang ada di bagian otot jantung. Data semikuantitatif berupa data hasil perhitungan luas dan intensitas daerah dari jumlah sel otot jantung.

1. Data kualitatif

Data kualitatif berupa hasil penapisan kimia dari ekstrak dan fraksi daun avokad yaitu kandungan kimia flavonoid, alkaloid, saponin, terpenoid/steroid, tanin, dan fenol yang berada adanya perubahan morfologi dan kerusakan jaringan jantung.

2. Data kuantitatif

Data kuantitatif berupa jumlah kerusakan sel–sel yang berada dalam jantung pada tikus *wistar* yang diinduksi NaCl dan prednison, ekstrak etanol

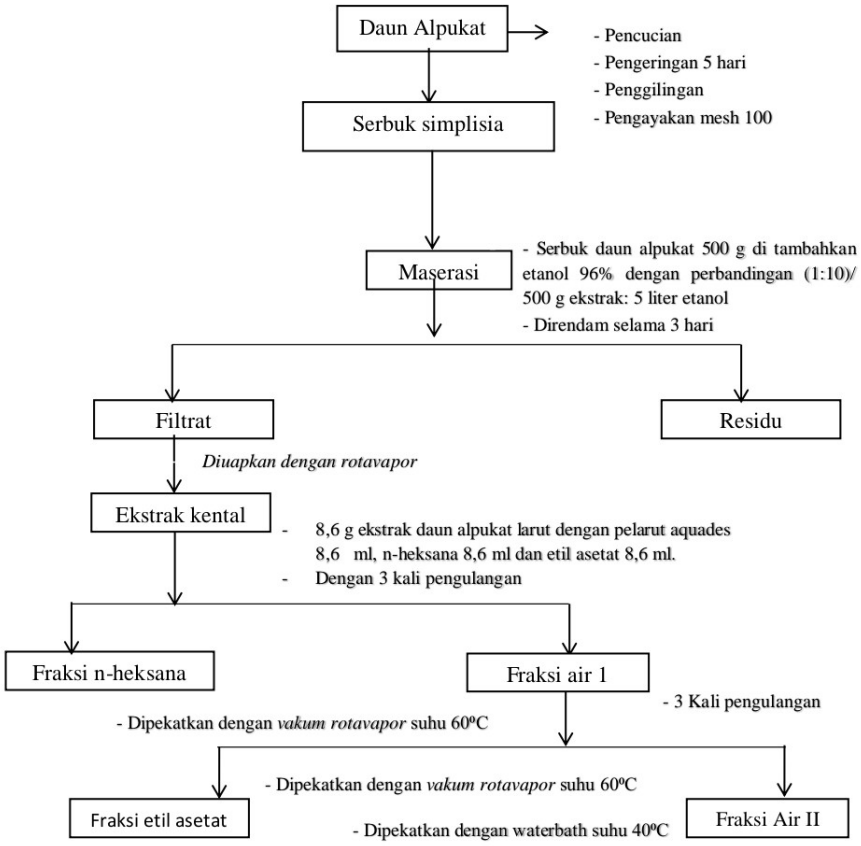
dan fraksi–fraksi daun avokad. Kemudian dihitung kerusakan sel dan hasil diuji secara statistik dengan menggunakan metode ANOVA *one way*.

3. Data semikuantitatif

Analisis data kuantitatif meliputi perubahan morfologis jaringan, yaitu jumlah sel–sel jaringan pada jantung tikus. Hasil imunohistokimia preparat jaringan jantung dengan antibodi p47 menghasilkan warna yang intensitasnya akan diukur untuk mengetahui banyaknya jumlah kerusakan pada sel otot jantung piknosis, karyolisis, karyoreksis dengan intensitas warna yang dihasilkan semakin gelap.

P. Diagram Ekstrak dan Fraksi

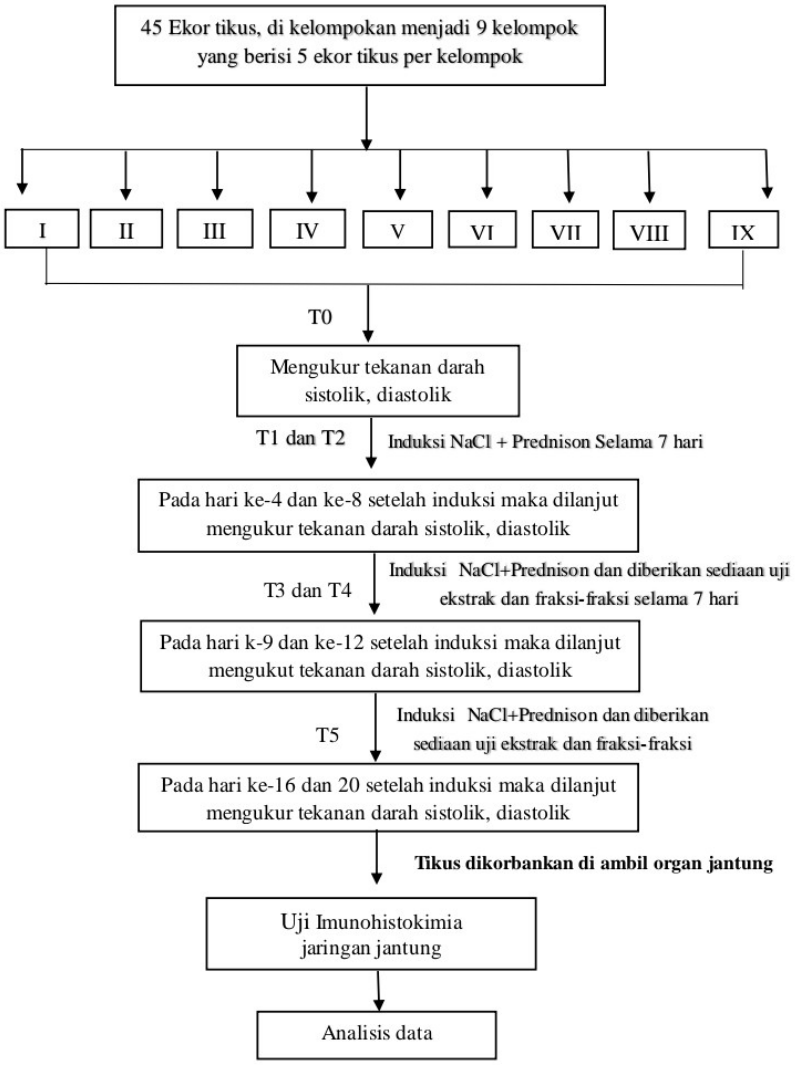
Diagram Penelitian: Ekstrak dan Fraksi (ECC)



Gambar 8. Diagram Ekstrak dan Fraksi

Q. Diagram Pemeriksaan Aktivitas Hipertensi

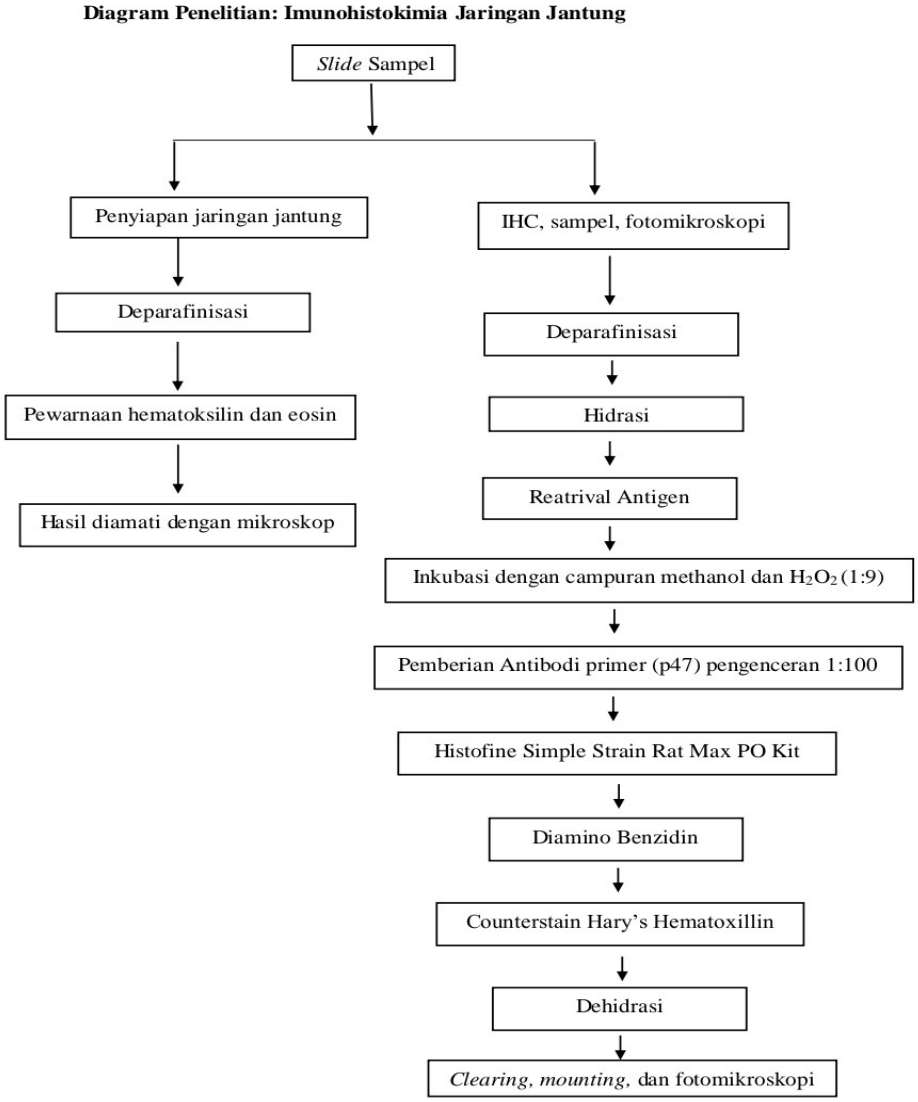
Diagram Penelitian: Hipertensi



Keterangan:
I. Kontrol Normal
II. NaCl + Prednison dan CMC
III. NaCl + Prednison dan Irbesartan
IV. NaCl + Prednison dan Ekstrak 75 mg/kgbb
V. NaCl + Prednison dan Ekstrak 150 mg/kgbb
VI. NaCl + Prednison dan Ekstrak 250 mg/kgbb
VII. NaCl + Prednison dan Fraksi n-heksana
VIII. NaCl + Prednison dan Fraksi etil asetat
IX. NaCl + Prednison dan Fraksi air

Gambar 9. Diagram Pemeriksaan Hipertensi

R. Diagram Pemeriksaan Imunohistokimia



Gambar 10. Diagram Pemeriksaan Imunohistokimia

BAB IV

SEGMEN DISKUSI

Penelitian eksperimental yang dilaksanakan pada bulan Maret 2021 sampai Agustus 2021 yang dilakukan di Laboratorium Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang dan Patologi Anatomi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan etik dengan nomor 263/AHW-SW/KEPK/STIFAR/EC/V/2021 (Mardiyaningsih & Ismiyati, 2014)**.**

A. Telaah Determinasi

Hasil uji pendahuluan determinasi tanaman menyatakan spesies tumbuhan merupakan tanaman Persea Americana Mill. Hasil determinasi berdasarkan Buku Flora of Java Vol II (Backer & Van Den Brink, 1965). Pengujian dilakukan di Laboratorium Stifar Yayasan Farmasi Semarang. Langkah-langkah berikutnya hasil uji skrining fitokimia Ekstrak daun avokad di mana uji skrining fitokimia adalah untuk mengetahui senyawa-senyawa metabolit sekunder yang ada di dalam kandungan ekstrak dan fraksi tersebut. Dari hasil pengujian diketahui alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, steroid dan triterpenoid yang dapat dilihat pada tabel 1 (Sentat & Permatasari, 2017)during 2 seconds contact at the skin and make the skin formed blister. Observation of the burn area was doing daily for 14 days, and also the treatment with the 3 concentrations extract variation (20%,35%, and 50%).

B. Skrining Fitokimia

Tabel 3. Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi-Fraksi

Senyawa kimia	Hasil			
	Ekstrak	Fraksi Air	Fraksi n-Hkn	Fraksi EA
Alkaloid				
Mayer	+	+	-	-
Dragendroff	+	+	-	-
Bouchardat	+	+	-	-
Flavonoid	+	+	+	+
Tannin	+	-	+	-
Saponin	+	+	+	+
Steroid dan triterpenoid	+	+	+	+

(+) Positif Menunjukkan hasil positif

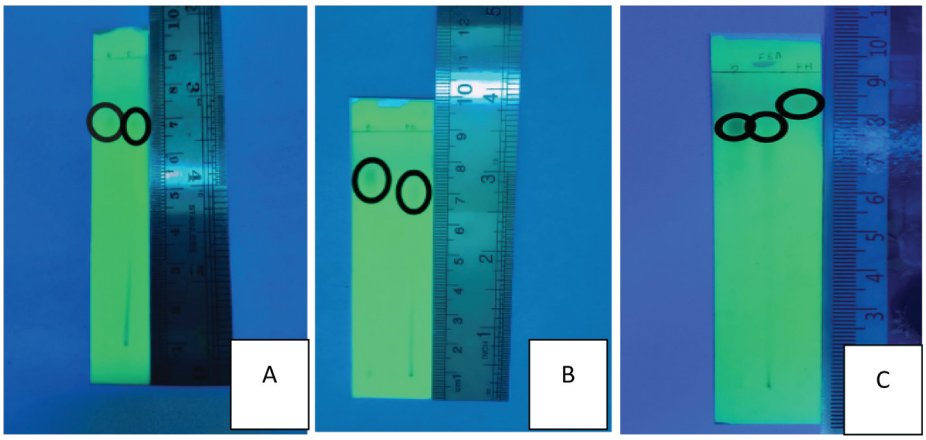
(-) Negatif menunjukkan hasil negatif

C. Pengulasan KLT

Uji KLT (Kromatografi Lapis Tipis) pada ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad pada gambar 1 yang menunjukkan perbedaan nilai Rf antara masing-masing sampel dapat dilihat hasil sebagai berikut:

Tabel 4. Pengulasan KLT Ekstrak dan Fraksi-Fraksi

Sampel	Nilai Rf Kuersetin
Ekstrak	0.75
Fraksi Air	0.82
Fraksi n-Heksan	0.93
Fraksi Etil Asetat	0.81



Gambar 11. KLT pada UV254

Keterangan:

a. Ekstrak
b. Fraksi Air
c. Fraksi n-Heksana, Etil Asetat

Tahap pengujian dengan menggunakan spektrofotometer visibel yang berfungsi menentukan waktu operasional OP (*Operating Time*) pada saat pengukuran penyerap sinar dalam keadaan stabil dengan membuktikan aktivitas hipertensi bereaksi secara optimal antara senyawa dan standar baku kuersetin diberi penampak bercak uap moniak 25% (Anggorowati *et al.*, 2016).

Hasil di atas menunjukkan bahwa kandungan aktivitas antihipertensi dari ekstrak daun avokad tidak jauh antara sampel uji, di mana hal ini dapat dibuktikan dengan nilai Rf yang dihasilkan setelah percobaan KTL dengan penyinaran UV 254, ekstrak daun avokad dengan menggunakan baku kuersetin yang dihasilkan Rf 0,75, fraksi air 0,82, n-heksana 0,93, etil asetat 0,82 dari hasil tersebut dapat dibuktikan bahwa penurunan aktivitas antihipertensi tidak terlalu jauh antara kelompok uji. Berdasarkan penelitian sebelumnya pada uji antioksidan dengan menggunakan baku kuersetin sama halnya tidak terlalu jauh dalam memberikan efek antara kelompok uji (Anggorowati *et al.*, 2016).

Hasil di atas menunjukkan bahwa kandungan aktivitas antihipertensi dari ekstrak daun avokad tidak jauh antara sampel uji, di mana hal ini dapat dibuktikan dengan nilai Rf yang dihasilkan setelah percobaan KTL dengan

penyinaran UV 254, ekstrak daun avokad dengan menggunakan baku kuersetin yang dihasilkan Rf 0,75, fraksi air 0,82, n-heksana 0,93, etil asetat 0,82 dari hasil tersebut dapat dibuktikan bahwa penurunan aktivitas antihipertensi tidak terlalu jauh antara kelompok uji. Berdasarkan penelitian sebelumnya pada uji antioksidan dengan menggunakan baku kuersetin sama halnya tidak terlalu jauh dalam memberikan efek antara kelompok uji (Anggorowati *et al.*, 2016).

D. Pengulasan Susut Pengeringan

Tabel 5. Susut Pengeringan

No	Penimbangan (g)	Susut pengeringan (%)
1	1,0	7,73
2	1,0	8,89
3	1,0	8,96
Rata-rata		8,53±0,69

Hasil penelitian menunjukkan susut pengeringan dari ekstrak daun avokad yang dilakukan sebanyak 3 kali perakuan dengan pemanasan suhu 105̊C selama 15 menit diperoleh rata-rata 8,53% dengan nilai SD 0,69, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun avokad terdapat air dan zat-zat volatile 8,53% dengan kandungan kelembapan sebagai syarat kurang daro 10% (Indriyanti *et al.*, 2017).

E. Peninjauan Aktivitas Antihipertensi

Tabel 6. Tekanan Darah Ekstrak Sistolik

Kelompok	AUC TD Sistolik (mmHg.Hari)				Total AUC	Persentase Penurunan
	T0-T1	T1-T2	T2-T3	T3-T4		
Normal	749±34	758±20	759±37	794±53	3060±108ab	-
Positif	883±31	1023±9	1044±18	951±12	3901±22a	5,45±27,23
Negatif	949±17	1060±7	1060±23	1057±14	4125±29c	-
E 75mg/kgbb	816±216	1030±36	1080±25	1068±17	3994±164c	3,18±3,72
E 150mg/kgbb	917±23	1032±23	1086±11	1037±43	4072±39c	1,29±1,03
E 250 mg/kgbb	909±36	1017±25	1029±21	928±30	3883±11ac	5,87±0,63

Keterangan: abc = Hasil total AUC perbedaan makna penurunan tekanan darah

a. Berbeda makna terhadap kelompok negatif < 0,05
b. Berbeda makna terhadap kelompok terapi < 0,05
c. Berbeda makna terhadap kelompok normal < 0,05

Tabel 7. Tekanan Darah Ekstrak Diastolik

Kelompok	Total TD Diastolik (mmHg.Hari)				Total AUC	Persentase Penurunan
	T0-T1	T1-T2	T2-T3	T3-T4		
Normal	665±23	718±44	703±55	610±107	2696±107ab	-
Positif	679±32	784±47	870±41	759±35	3091±81a	9.16±3.44
Negatif	38±56	916±46	879±51	828±25	3407±142c	-
E 75mg/kgbb	773±51	920±24	903±15	840±07	3435±58c	-0.92±3.03
E 150mg/kgbb	777±55	859±52	946±44	878±16	3503±112c	-3.05±6.93
E 250mg/kgbb	777±55	849±30	697±315	714±66	3037±289ac	10.96±6.62

Keterangan: abc = Hasil total AUC perbedaan makna penurunan tekanan darah

a. Berbeda makna terhadap kelompok negatif < 0,05
b. Berbeda makna terhadap kelompok terapi < 0,05
c. Berbeda makna terhadap kelompok normal < 0,05

Tabel 8. Tekanan Darah Fraksi Sistolik

Kelompok	Total TD Sistolik (mmHg.Hari)				Total AUC	Persentase Penurunan
	T0-T1	T1-T2	T2-T3	T3-T4		
Fraksi Air 25mg/ml	896±22	1009±22	1086±23	1060±22	4050±66c	1.82±1.27
Fraksi EA 25mg/ml	871±26	979±16	1065±18	975±20	3890±43ac	5.71±0.63
Fraksi n-Hkn 25mg/ml	894±21	1027±15	1087±16	1071±25	4078±55c	1.14±0.99

Keterangan: abc = Hasil total AUC perbedaan makna penurunan tekanan darah

a. Berbeda makna terhadap kelompok negatif < 0,05
b. Berbeda makna terhadap kelompok terapi < 0,05
c. Berbeda makna terhadap kelompok normal < 0,05

Tabel 9. Tekanan Darah Fraksi Diastolik

Kelompok	Total TD Diastolik (mmHg. Hari)			Total AUC		Persentase penurunan
	T0-T1	T1-T2	T2-T3	T3-T4		
Fraksi Air 25mg/ml	703±49	829±51	877±44	832±49	3241±176c	4.83±4.95
Fraksi EA 25mg/ml	666±41	709±18	778±12	753±09	2907±73ac	14.53±4.88
Fraksi n-Hkn 25mg/ml	693-61	843-37	878-31	814-12	3227-78c	5.23-1.90

Keterangan: abc = Hasil total AUC perbedaan makna penurunan tekanan darah

a. Berbeda makna terhadap kelompok negatif < 0,05
b. Berbeda makna terhadap kelompok terapi < 0,05
c. Berbeda makna terhadap kelompok normal < 0,05

Hipertensi terjadi dikarenakan kondisi arterosklerosis pada arteri terutama yang mengalir pada aorta jantung. Bagian arteri terjadi pengerasan dan kekakuan sehingga aorta dan arteri kehilangan kekuatan dalam pergerakan. Dinding arteri yang sekarang tidak elastis tidak dapat lagi mengeluarkan darah dari jantung ke dalam aliran darah. Peningkatan tekanan darah yang terjadi dapat menimbulkan beberapa gejala pada organ target yang terlibat seperti stroke, otak, penyakit jantung koroner untuk pembuluh darah jantung dan otot jantung (Isnaini & Fulanah, 2019). Peran dari parameter sistolik adalah keadaan jantung mengalami fase kontraksi dan diastolik adalah keadaan jantung mengalami relaksasi (Elisa *et al.*, 2020).

NaCl dan prednisone digunakan sebagai penginduksi dalam penelitian ini. Di mana NaCl dan prednisone memiliki mekanisme kerja dalam meningkatkan tekanan darah dan ada beberapa faktor antara lain adanya peningkatan asupan garam di dalam tubuh tinggi sehingga volume cairan ekstrasel terjadi peningkatan hal tersebut yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit hipertensi (Rauf *et al.*, 2018).

Sedangkan obat golongan kortikosteroid dengan cara meningkatkan retensi natrium dan air melalui organ ginjal. Pada kasus peningkatan tekanan darah sebagai efek terapi obat dengan dosis tinggi antara lain 20%, obat kortikosteroid akan memberikan efek meningkatkan tekanan darah tergantung lamanya waktu pemberian atau penggunaan obat tersebut, hal ini terjadi pada pasien jika menerima obat kortikosteroid dengan dosis ekuivalen > 20mg/hari (Rauf *et al.*, 2018).

Hasil penelitian pada tabel 4 dan tabel 5 dengan parameter sistolik dan diastolik menjelaskan kelompok kontrol normal berbeda makna dengan kelompok terapi dan kelompok negatif dengan nilai sig <0.05. Sedangkan kelompok terapi kontrol positif (captopril) persentase penurunan sistolik (5,45±27,23), diastolik (9,16±3,44) berbeda makna dengan kelompok kontrol negatif dengan nilai sig <0.05. kelompok ekstrak dosis 75mg/kgbb persentase penurunan sistolik (3,18±3,72), diastolik (-0.92±3,03) dan 150mg/kgbb persentase penurunan sistolik (1,29±1,0), diastolik (-3,05±6,93) berbeda makna dengan kelompok kontrol normal dengan nilai sig <0.05. Kelompok ekstrak dosis 250 mg/kgbb persentase penurunan sistolik (5,87±0,63), diastolik (10,96±6,62) berbeda makna dengan kelompok kontrol normal dan negatif dengan nilai sig <0.05.

Hasil penelitian uji fraksi air, etil asetat, n-heksana pada tabel 6 dan tabel 7 dengan parameter sistolik dan diastolik menunjukkan fraksi air persentase penurunan sistolik (1,82±1,27), diastolik (4,83±4,95) kemudian pada fraksi n-heksana persentase penurunan sistolik (1,14±0.99), diastolik (5,23±1,90) berbeda makna dengan kelompok kontrol normal dengan nilai sig <0.05, sedangkan pada fraksi etil asetat persentase penurunan sistolik (5,71±0,63), diastolik (14,53±4,88) berbeda makna dengan kelompok normal dan negatif dengan nilai sig <0,05. Sehingga hasil penelitian sesuai dengan literatur sebelumnya. Nilai normal tekanan darah hewan uji tikus adalah 180/145 mmHg dapat dilihat pada tabel Laurence dkk. (1964), pada manusia nilai normal tekanan darah berdasarkan JNC VIII 120/80 mmHg (Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL, 2009).

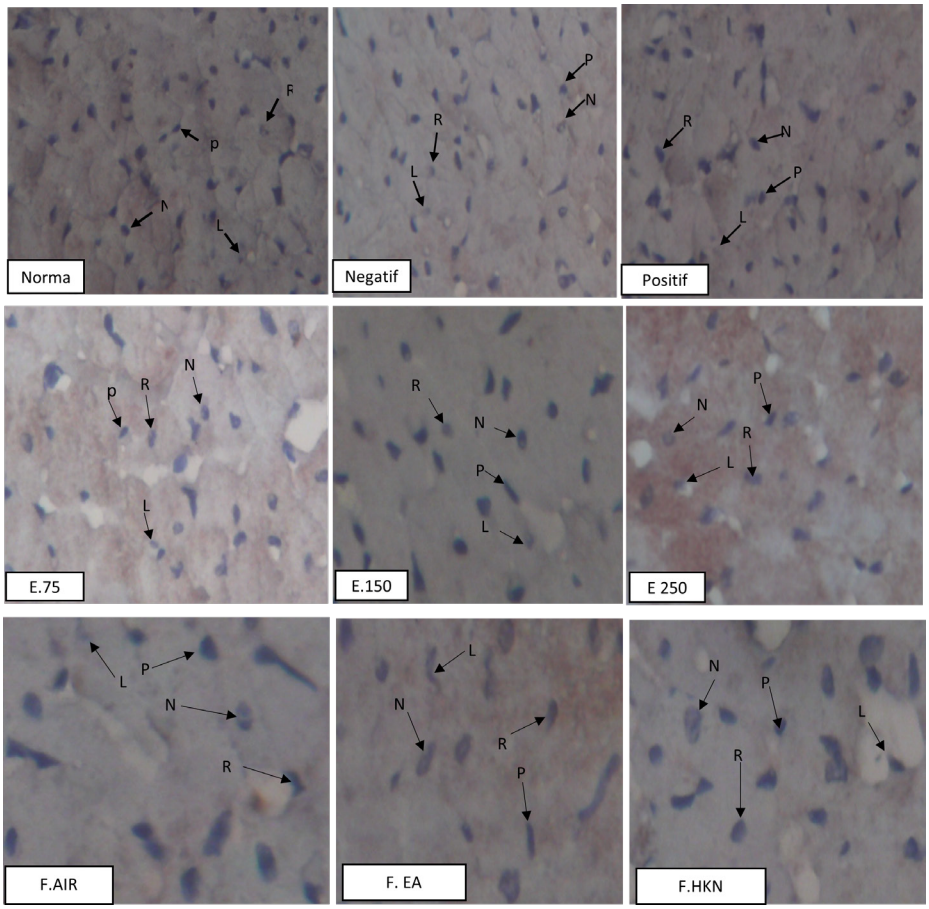
Penelitian model hipertensi dengan pemberian induksi NaCl memberikan hasil perbedaan makna di mana dapat disesuaikan dengan literatur yang sebelumnya bahwa NaCl di dalam tubuh jika dalam kondisi berlebih maka dapat menyebabkan asupan garam di dalam tubuh tinggi sehingga volume cairan ekstrasel terjadi peningkatan sedangkan obat-obat golongan kortikostroid seperti prednisone jika di gunakan dalam waktu yang lama akan meningkatkan retensi natrium dan air melalui organ ginjal (Rauf *et al.*, 2018).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Annaas Budi Setyawan (2018) yang menyatakan bahwa daun avokad memiliki aktivitas sebagai hipertensi diuretik, ekstrak daun avokad diketahui dapat menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi secara signifikan, menurunkan kadar glukosa darah serta dapat menurunkan kadar ureum dan kreatinin pada ginjal (Triani *et al.*, 2016). Penelitian oleh Ojewole menyatakan daun avokad berkontribusi terhadap penurunan tekanan darah melalui efek vasorelaksan, kandungan daun avokad memiliki kandungan kalium yang tinggi, kadar kalium diperlukan untuk keseimbangan elektrolit, mengontrol tekanan darah, sehingga hal ini dapat menjadi dasar dalam menurunkan tekanan darah (Setyawan, 2018).

Menurut penelitian senyawa kimia yang terlibat yaitu flavonoid. Peran dari flavonoid memiliki mekanisme menurunkan tekanan darah dengan cara melancarkan peredaran darah dan mencegah terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah sehingga darah dapat mengalir dengan normal. Flavonoid termasuk dalam golongan fenol yang telah beredar bebas di alam (Putra *et al.*, n.d.).

Flavonoid memiliki fungsi dalam memperbaiki endotel, kemudian lavonoid akan mempengaruhi kerja dari *Angiotensin Converting Enzym* (*ACE*) yang dapat berperan dalam vasodilatasi sehingga tahanan resistensi perifer menurun dan dapat menurunkan tekanan darah (Putra *et al.*, n.d.) Pada literatur sebelumnya menjelaskan ekstrak dari daun avokad dapat menurunkan tekanan darah dengan dosis 100mg/kgbb dan senyawa yang berperan berdasarkan hasil uji skrining fitokimia adalah flavonoid (Anggorowati *et al.*, 2016).

F. Penilikan Imunohistokimia



Gambar 12. Pewarnaan HE Kerusakan Sel Otot Jantung

*****Keterangan: N (Normal), P (Piknosis), R (Karioreksis), L (Kariolisis)

Tabel 10. Pemeriksaan Kerusakan Sel Otot Jantung

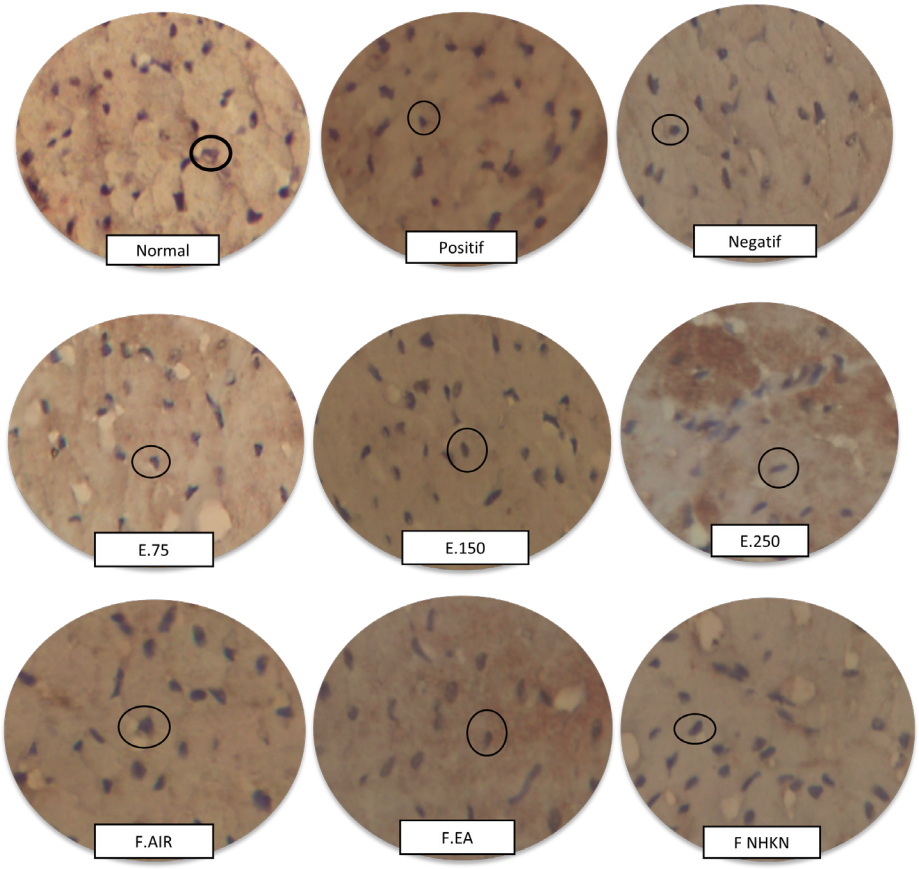
Kelompok	Jenis kerusakan sel			Skor kerusakan sel ± SD	Skor perbaikan sel ± SD
	Piknosis (a)	**Karioreksis (b)**	**Kariolisis (c)**		
Normal	13.7	14	10	19.7±2.8	80.28±2.79
Negatif	95.7	102	106	86.9±1.0	13.09±0.99
Positif	34.7	27	50	44.4±3.0	55.69±2.98
E.75	32	40.3	45.7	75.0±6.9	25.04±6.94
E.150	40	57	48	73.0±5.3	26.98±5.27
E.250	22.7	30.7	38	45.9±1.9	54.05±1.88
F. AIR	38.3	43.7	43	59.8±7.3	40.22±7.33
F. EA	19.3	22	24	36.5±2.7	63.49±2.69
F. HKN	54.3	38.7	53.7	65.7±12.6	34.25±12.65

*Keterangan: (1xa)+(2xb)+(3xc)

Hasil perhitungan *scoring* pada kerusakan sel otot jantung, menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol positif yang diberi terapi captopril, ekstrak 250mg/kgbb, fraksi etil asetat menunjukkan kerusakan terendah yang dapat memperbaiki kerusakan pada sel otot jantung yang diinduksi NaCl dan Prednison. Pengamatan perbaikan sel otot jantung ini diamati dari *scoring* kerusakan terendah, kelompok perlakuan yang ditandai dengan nilai *scoring* mendekati kelompok normal. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak dan fraksi daun avokad secara langsung dapat memperbaiki kerusakan sel otot jantung.

Terdapat kerusakan myosit yang ditandai dengan perubahan inti myosit menjadi inti piknotik yang ditandai inti myosit berwarna biru gelap dan pengerutan inti yang disebut dengan piknosis hal ini merupakan tahap awal dari nekrosis. Kerusakan pada myofibril yang tidak teratur dan hipertrofi yang ditandai dengan penebalan myosit hal ini sesuai dengan penelitian (Sayuti Nasution *et al.*, 2015). Perubahan inti sel sehingga menyebabkan terjadinya nekrosis myocardium yang ditandai dengan myofibril tang tidak teratur akibat dari radikal bebas pada keadaan hipertensi tinggi garam, nekrosis terjadi akibat pemecahan non spesifik DNA meliputi piknosis, karioreksis dan kariolisis. Piknosis merupakan penyusunan nukleus dan peningkatan basofil kromatin sehingga warna sel menjadi lebih gelap, kariolisis ditandai dengan sel otot jantung yang tidak Nampak inti selnya karena inti sel mati yang menyebabkan basofil kromatin memudar, karioreksis ditandai dengan menyebarnya inti sel otot jantung, hancurnya nukleus dan membentuk fragmen kromatin yang tersebar di dalam sel inti menyebabkan sel mati hingga deskuamasi atau

hilangnya sekumpulan sel epitel akibatnya tidak adanya jaringan sekitar yang menahan sel (Sem *et al.*, 2019).



Gambar 13. Pengecatan Sel Otot Jantung dengan *Antibody* P47

Keterangan: Kerusakan sel yang diberi tanda bulat

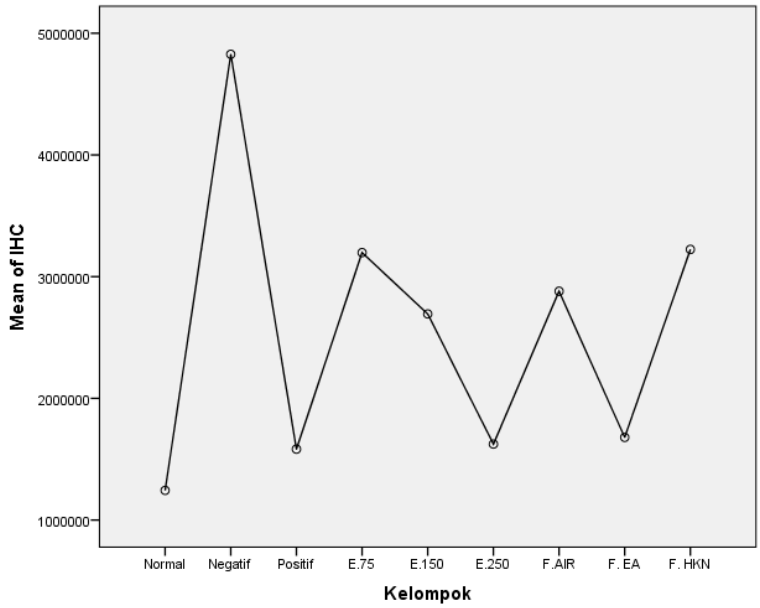
Berdasarkan hasil fotomikroskopi terlihat adanya sel–sel inti pada jaringan otot jantung yang tampak berwarna cokelat pekat. Hasil pengamatan menunjukkan kelompok kontrol positif dengan terapi captopril memiliki gambaran perbaikan yang hampir sama dengan kelompok kontrol normal, selanjutnya kelompok ekstrak dosis 250 mg/Kgbb mengalami perbaikan. Berikut adalah hasil uji SPSS penurunan jumlah kerusakan sel otot jantung, hasil perbedaan makna secara signifikan dapat terlihat pada Tabel 11.

Tabel 11. *Subset* Perbaikan Sel Otot Jantung

Kelompok	Kelompok			
	I	**II**	**III**	**IV**
Kontrol normal	*			
Kontrol negatif				*
Kontrol positif	*			
Ekstrak 75 mg/Kgbb			*	
Ekstrak 150 mg/Kgbb		*		
Ekstrak 250 mg/Kgbb	*			
Fraksi etil asetat	*			
Fraksi Air		*		
Fraksi n-heksan			*	

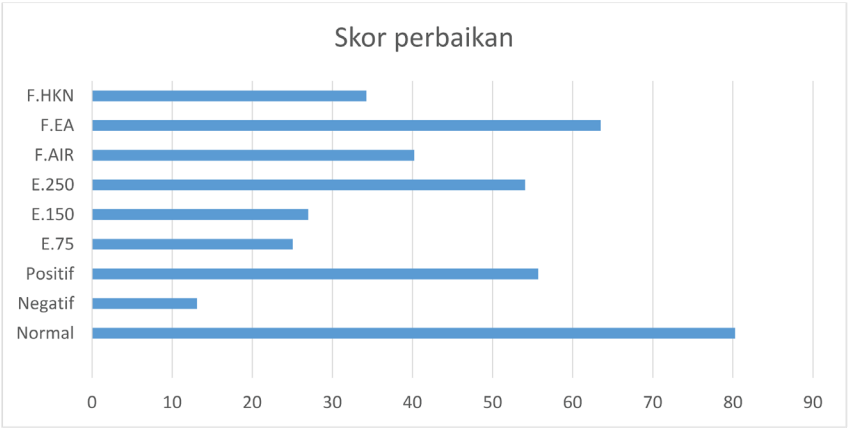
(*): Menunjukkan perbedaan makna antara kelompok uji

Pada hasil uji SPSS terlihat adanya perbedaan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok uji, hal ini dapat di tunjukkan pada kelompok ekstrak etanol daun avokad dosis 75, 150, 250 mg/kgbb dan pada kelompok fraksi air, etil asetat, n-heksana dengan nilai *scoring* berbeda-beda dibanding dengan hewan uji yang diberi induksi NaCl dan prednsion. Perbaikan sel otot jantung yang rusak diamati dengan *scoring* nilai terendah pada kerusakan sel otot jantung. Perbedaan signifikan dapat dilihat pada Tabel 11.



Gambar 14. Kurva Kerusakan Sel Otot Jantung

Pada gambar 14, hasil pada kelompok kontrol negatif, ekstrak 75, 150 kgbb, fraksi air dan fraksi n-heksana mengalami peningkatan kerusakan sel otot jantung, pada kelompok kontrol positif, ekstrak 250 mg/kgbb, dan etil asetat mengalami penurunan yang signifikan. Hal ini menunjukkan adanya peran dari senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak etanol daun avokad yaitu positif flavonoid (Elisa *et al.*, 2020).

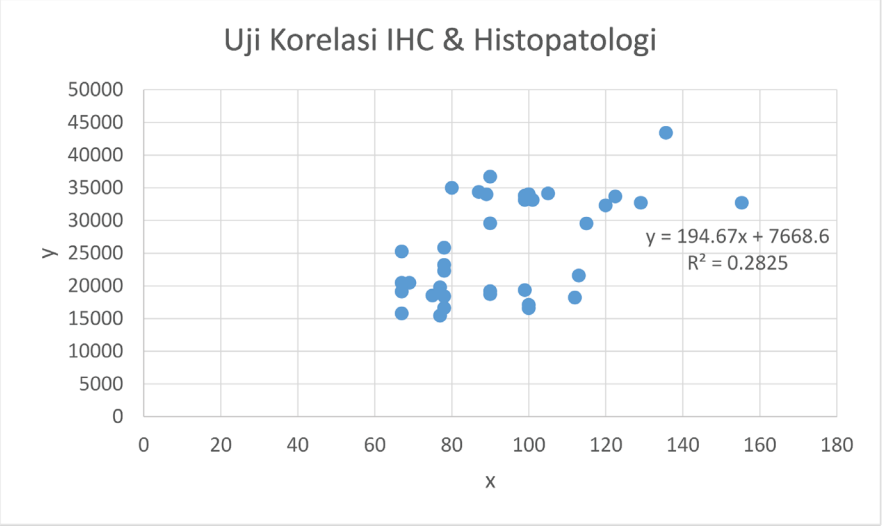


Gambar 15. Kurva Skor Perbaikan Sel Otot Jantung

Hasil Gambar 16, pengamatan dari seluruh parameter, yang dapat dilihat pada kelompok kontrol positif, ekstrak 250 mg/kgbb, etil asetat memberikan hasil yang baik dalam menurunkan jumlah kerusakan sel otot jantung sehingga dapat buktikan bahwa sampel tersebut memiliki aktivitas sebagai antihipertensi perbaikan pada kondisi hipertensi ditunjukkan dengan berkurangnya jumlah sel yang rusak (piknosis, karioreksis, kariolisis) yang dapat dilihat pada kurva tersebut. Hasil penelitian ini selama 28 hari dengan pemberian induksi NaCl selama 21 hari dan pemberian ekstrak, fraksi selama 7 hari.

Imunohistokimia adalah suatu teknik yang utamanya ditujukan untuk mendeteksi suatu protein. Pewarnaan imunohistokimia digunakan untuk mendeteksi keberadaan antigen P47 pada berbagai organ yang diambil. Distribusi antigen akan divisualisasikan dengan warna cokelat spesifik apabila terdapat *antibody* P47 (Sayuti Nasution *et al.*, 2015).

Teknik pewarnaan imunohistokimia bergantung pada ikatan antara antigen dan antibodi pada tingkat protein. Penelitian terapan yang memerlukan adanya identifikasi keberadaan suatu jenis protein tertentu pada jaringan, harapannya pengenalan akan lebih baik terhadap proses dan kegunaan teknik ini (Structures, n.d.). Konsep dasar dari imunohistokimia adalah menunjukkan adanya antigen di dalam jaringan. Ketika ikatan antigen dan antibodi terjadi, ikatan ini akan diperlihatkan dengan sebuah warna histokimia (Sayuti Nasution *et al.*, 2015).



Gambar 16. Kurva Korelasi IHC dan Histopatologi

Uji korelasi ini dilakukan dengan melakukan uji SPSS untuk melihat korelasi nilai (*r square*) dari kedua parameter persentase kerusakan sel otot jantung dan hasil perhitungan luas dikalikan intensitas jumlah sel yang rusak. Pada hasil pengujian SPSS menunjukkan adanya nilai signifikansi 0,00<0,005 sehingga dapat dikatakan ada hubungan antara kerusakan sel otot jantung dan masing-masing jumlah sel yang rusak.

Analisis regresi linier antara kerusakan sel otot jantung dengan jumlah sel yang rusak dapat dijelaskan semakin banyak jumlah sel yang rusak di dalam otot jantung maka dapat mempengaruhi aliran darah memompa ke jantung, hubungan yang kuat antara kerusakan sel di dalam otot jantung akan mempengaruhi jalannya aliran darah yang masuk dan keluar melalui sirkulasi aliran darah menggunakan sel otot jantung hal ini akan menyebabkan terjadinya pada sel jantung akan semakin meluas kerusakannya.

Kerusakan sel otot jantung juga disebabkan oleh peningkatan aliran darah yang berlebih sehingga menjadi tidak normal, hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. Peningkatan tekanan darah terjadi karena asupan garam yang berlebih, NaCl dan prednisone digunakan sebagai penginduksi dalam penelitian ini. NaCl dan prednisone memiliki mekanisme kerja dalam meningkatkan tekanan darah dan ada beberapa faktor antara lain adanya peningkatan asupan garam di dalam tubuh tinggi sehingga volume cairan ekstrasel terjadi peningkatan hal tersebut yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit hipertensi (Rauf *et al.*, 2018).

Obat penurun tekanan darah salah satunya kaptopril yang berfungsi sebagai kontrol positif dalam penelitian ini, kaptopril merupakan obat golongan ACEI yang berfungsi menghambat enzim ACE agar tidak menyebabkan terjadinya peningkatan aliran darah di mana obat ini dapat melebarkan bradikinin agar tidak menyempit. Adapun peran dari senyawa flavonoid dengan uji metabolit sekunder dari ekstrak dan fraksi daun avokad secara signifikan uji SPSS dapat memberikan nilai sig < 0.05 di mana ekstrak dosis 250 mg/kgbb dan fraksi etil asetat yang dapat memberikan efek terbaik sebagai penurun tekanan darah yaitu memberikan nilai mendekati kontrol positif. Flavonoid memiliki fungsi dalam memperbaiki endotel, kemudian lavonoid akan mempengaruhi kerja dari *Angiotensin Converting Enzym* (*ACE*) yang dapat berperan dalam vasodilatasi sehingga tahanan resistensi perifer menurun dan dapat menurunkan tekanan darah (Putra *et al.*, n.d.).

BAB V

PENALI AKHIR

A. Simpulan

Ekstrak dan fraksi-fraksi daun avokad (Persea americana Mill) memiliki efek dalam menurunkan tekanan darah pada dosis ekstrak yang terbaik adalah 250mg/kgbb dengan hasil presentasi penurunan sistolik 5,87±0,63. Diastolik 10.96±6.62 sedangkan pada fraksi terbaik adalah etil asetat dengan persentase penurunan sistolik 5.71±0.63 dan diastolik 14.53±4.88. Senyawa yang berperan dalam penurunan tekanan darah adalah flavonoid berdasarkan uji skrining fitokimia dan uji KLT.

Nilai *scoring* terbaik dari uji perbaikan sel otot jantung dengan pewarnaan HE (Hematoksilin Eusin) pada kontrol positif 55,69 ± 2,98, Ekstrak 250 mg/kgbb 54,05 ± 1,88, Fraksi Etil Asetat 53,49 ± 2,69 hal ini membuktikan senyawa metabolit sekunder flavonoid memberikan efek pada penurunan dan perbaikan sel otot jantung. Uji imunohistokimia pada sel otot jantung memiliki peran penting dan hubungan yang kuat dan ditandai dengan grafik yang menunjukkan nilai positif dengan nilai *r square* 0.2825.

B. Rekomendasi

Perlu dilakukan isolasi senyawa aktif dan elusidasi struktur untuk mengetahui senyawa aktif yang terkandung di dalam daun avokad yang berperan sebagai antihipertensi.

C. Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat. Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan Kemenristekdikti yang telah memberikan fasilitas pendanaan Hibah Penelitian Dosen Pemula (PDP) dengan perjanjian kontrak Nomor: 067/E4.1/AK.04.PT/2021. Selanjutnya terima kasih pada LPPM Stifar Yayasan Pharmasi Semarang dan mahasiswa kami Hilya Ummi Najwa dan Khoirunisa beserta tim peneliti yang telah membantu dalam melancarkan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Anggorowati, D., Priandini, G., & Thufail. (2016). Potensi daun alpukat (persea americana miller) sebagai minuman teh herbal yang kaya antioksidan. *Industri Inovatif*, *6*(1), 1–7.

DEPKES. (2006). Untuk Penyakit Hipertensi. *Buku*, *BUKU*, 1–37.

Dinas, R., & Prov, K. (2021). *Renstra dinas kesehatan prov sulut 2016-2021*. 1–125.

Ekstrak, P., Daun, A. I. R., & Persea, A. (2016). *Sebagai Diuretikpada Tikus Putih Jantan*. *1*(1), 19–27.

Elisa, N., Anggoro, A. B., & Indriyanti, E. (2021). Aktivitas Antihipertensi Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Daun Avokad (Persea americana Mill) pada Tikus Jantan dengan Parameter Sistolik dan Diastolik. *Jurnal Ilmiah Sains*, *21*(2), 145. https://doi.org/10.35799/jis.v21i2.35625

Elisa, N., Xaverius, F., & Wibowo, S. (2020). Hypertension Profile of Angiotensin Receptor Blocker From Matoa Leaves Extract (Pometia Pinnata J. R. Foster & G. Foster) In Angiotensin II Induced-Male Rat. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*, *9*(2), 1830–1836. https://doi.org/10.30994/sjik.v9i2.595

Indriyanti, E., Purwaningsih, Y., & Wigati, D. (2017). *Skrining Fitokimia dan Standarisasi* (*Indriyanti dkk.*). 20–25.

Isnaini, N., & Fulanah, U. (2019). Penurunan tekanan darah dengan simplisia daun alpokat Decreasing blood pressure with avoid simplicia leaves. *Journal of Health Studies*, *3*(1), 44–52. https://doi.org/10.31101/jhes.839

Kemenkes RI. (2014). Situasi kesehatan jantung. *Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, 3. https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., … Wood, D. A. (2013). 2013

ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, *34*(28), 2159–2219. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht151

Manoranjan, T., Thangarajah, R., & Thavaranjit, A. C. (2018). Antifungal Activity and Qualitative Phytochemical Analysis of Some Medicinal Plants in Jaffna (Sri Lanka). *International Journal of Organic Chemistry*, *08*(04), 335–340. https://doi.org/10.4236/ijoc.2018.84025

Mansbridge, J. (1998). Skin substitutes to enhance wound healing. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *7*(5), 803–809. https://doi.org/10.1517/13543784.7.5.803

Mardiyaningsih, A., & Ismiyati, N. (2014). Cytotoxic Activity Of Ethanolic Extract Of Persea Americana Mill. Leaves On Hela Cervical Cancer Cell. *Traditional Medicine Journal*, *19*(1), 24–28.

Purwidyaningrum, I., Sukandar, E. Y., & Fidrianny, I. (2017). Antihypertensive activity of extract and fractions of matoa (Pometia Pinnata J. R & G forts) leaves. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *10*(3), 323–328. https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16221

Putra, I. P. W., Made, N. I., Adiputra, S., Kep, S., & Kes, M. (n.d.). *DARAH PADA PENDERITA HIPERTENSI PRIMER DI WILAYAH KERJA UPT PUSKESMAS RENDANG The Effect of Avocado Leaf Decoction on Blood Pressure in Patients With Primary Hypertension in The Work Area of UPT Puskesmas Rendang*. *009*, 1–5.

Rauf, A., Ningsi, S., & Suhaidarwati, F. (2018). Uji Efek Ekstrak Etanol Bawang Dayak (Eleutherine Americana Merr.) Sebagai Antihipertensi Pada Tikus Jantan (Rattus Norvegicus). *Jurnal Farmasi FakultasKedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Makassar*, *6*(1), 55–65.

Sadwiyanti, L., Djoko, S., & Budiyanti, T. (2009). *Budiaya Alpukat*. Balai Penelitian Tanaman Buah Tropika.

Salamah, N., & Widyasari, E. (2015). AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK METANOL DAUN KELENGKENG (Euphoria longan (L) Steud.) DENGAN METODE PENANGKAPAN RADIKAL 2,2'-DIFENIL-1-PIKRILHIDRAZIL. *Pharmaciana*, *5*(1), 25–34. https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v5i1.2283

Sayuti Nasution, S., Setiyono, A., & Handharyani, E. (2015). DETEKSI IMUNOHISTOKIMIA ANTIGEN Coxiella burnetii SEBAGAI PENYEBAB Q FEVER PADA SAPI. *Jurnal Kedokteran Hewan-Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, *9*(2), 147–151. https://doi.org/10.21157/j.ked.hewan.v9i2.2835

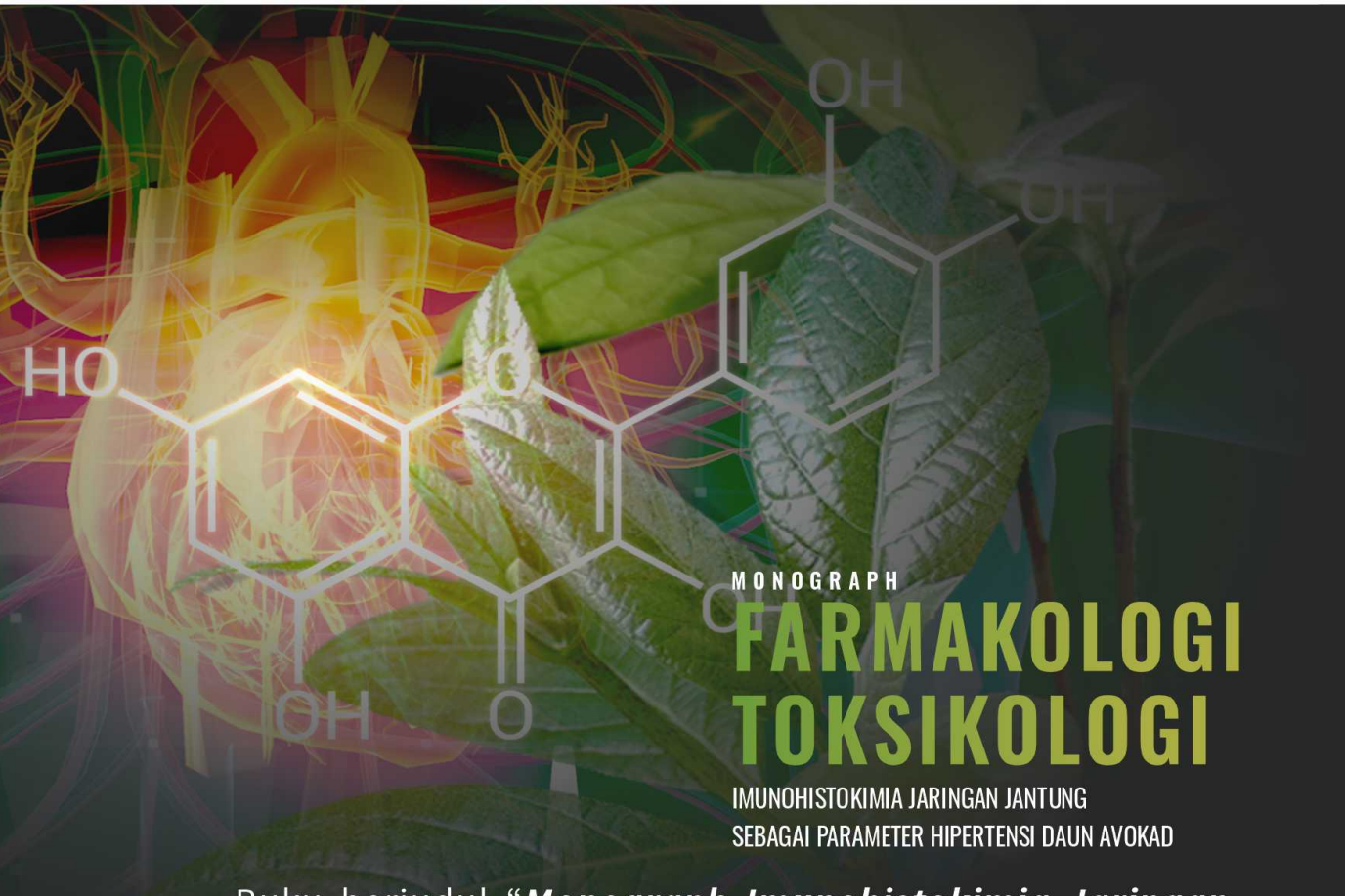
Sem, P., Masy, N. A. S., Indon, B., Fitriani, U., Dewi, T. F., & Wijayanti, E. (2019). *Analisis fungsi hati dan fungsi ginjal pada tikus setelah pemberian ramuan cabe Jawa, daun sendok dan seledri Analysis of liver function and kidney function in rats after giving Piper retrofractum, Plantago*. *5*(2013), 263–266. https://doi.org/10.13057/psnmbi/m050220

Sentat, T., & Permatasari, R. (2017). UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN ALPUKAT (Persea americana Mill.) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA BAKAR PADA PUNGGUNG MENCIT PUTIH JANTAN (Mus musculus). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, *1*(2), 100. https://doi.org/10.51352/jim.v1i2.20

Setyawan, A. B. (2018). Pengaruh Rebusan Daun Alpukat Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Penderita Hipertensi. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, *6*(1), 1–9.

Structures, M. B. (n.d.). *No* 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における 健康関連指標に関する共分散構造分析*Title*. 21–23.

Wells BG, Dipiro JT, Dipiro CV, Schwinghammer TL. (2009). *Pharmacotherapy Handbook* (Vol. 7).



MONOGRAPH

FARMAKOLOGI TOKSIKOLOGI

IMUNOHISTOKIMIA JARINGAN JANTUNG SEBAGAI PARAMETER HIPERTENSI DAUN AVOKAD

Buku berjudul "***Monograph Imunohistokimia Jaringan Jantung Sebagai Parameter Hipertensi Daun Avokad***" karya penulis apt. Novi Elisa, M.Farm ; Erwin Indriyanti, S.Si.,M.Pd. ; apt. A. Barry Anggoro, S. Farm.,M.Si.; apt.Yustisia Dian Advistasari,M.Sc.;apt. Ebta Narasukma Anggraeny, M.Sc., Buku ini ditulis berdasarkan hasil penelitian. Tingginya prevalensi penyakit hipertensi di Indonesia sehingga kami dari tim penelitian melaksanakan prorgram yang lebih mendalam tentang ekstrak daun avokad sebagai penghambat obat hipertensi secara eksperimental, dari hal tersebut kami memaparkan penjelasan mekanisme terjadinya hipertensi melalui hewan uji tikus jantan galur wistar dengan induksi NaCl dan Prednison, pengobatan sintetik captopril serta pengobatan dari bahan alam yaitu daun avokad, adapun manfaat yang dapat di sampaikan pada masyarakat mengenai pengobatan hipertensi dari bahan alam.

Penerbit Deepublish (CV BUDI UTAMA)
Jl. Kaliurang Km 9,3 Yogyakarta 55581
Telp/Fax : (0274) 4533427
Anggota IKAPI (076/DIY/2012)
cs@deepublish.co.id
Penerbit Deepublish
@penerbitbuku_deepublish
www.penerbitdeepublish.com

Kategori :