

## Efek Antihipertensi Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dengan Metode Non-invasif

Suci Ahda Novitri, Nurmeilis\*, Dea Raudya Kamal

Program Studi Farmasi, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Tangerang Selatan, 15419, Indonesia

\*Corresponding author: nurmeilis@uinjkt.ac.id

Diterima 16 April 2020; Disetujui: 16 Mei 2020

**Abstract:** *Averrhoa bilimbi* L. leaves are used as traditional medicine to reduce blood pressure by the people of Indonesia. Therefore, to test this activity, a study of *Averrhoa bilimbi* L. leaves ethanol 70% extract in white male Sprague-Dawley rats induced with 2% NaCl and Prednisone 1.5 mg / KgBW. This study uses a non-invasive (CODA non-invasive blood pressure) method with a pre-test and post-test matched control group design. Thirty rats were divided into 6 groups: normal, negative control (NaCMC 5%), positive control (captopril 2.5 mg / kgBW) and three test groups (*Averrhoa bilimbi* L. leaves ethanol 70% extract with doses 50, 100, and 200 mg/kgBW). Giving NaCl 2% and Prednisone 1.5 mg / KgBW carried out for 14 days and continued by administering the test extract for 7 days orally. On the 0<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, and 21<sup>st</sup> day, measurements of systole, diastole and heart rate were conducted. The data obtained were analyzed by One Way ANOVA or Kruskal Wallis and Paired T-test. The results showed that test extracts (50, 100 and 200 mg / KgBW) could significantly reduce systole and diastolic blood pressure towards negative controls ( $p \leq 0.05$ ), but there was no significant difference in heart rate decrease. At a dose of 100 mg / kgBW, the highest percentage decrease in systolic blood pressure was 31.69% and diastolic 33.31%. Based on these results, it is concluded that the test extract has an antihypertensive effect.

**Keywords:** Antihypertention, *Averrhoa bilimbi* L. leaves, CODA Non-Invasive Blood Pressure

**Abstrak:** Daun belimbing wuluh digunakan sebagai obat tradisional untuk menurunkan tekanan darah oleh masyarakat Indonesia. Untuk menguji aktivitas tersebut, dilakukan penelitian terhadap ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L. ) pada tikus jantan galur *Sprague-Dawley* yang diinduksi dengan NaCl 2% dan Prednison 1,5 mg/KgBB. . Penelitian ini dilakukan menggunakan metoda non-invasif (CODA *non-invasive blood pressure*) dengan rancangan *pre-test* dan *post-test matched control group*. Tiga puluh ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok normal, kontrol negatif (NaCMC 5%), kontrol positif (kaptopril 2,5 mg/kgBB) dan tiga kelompok uji (ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh 50, 100 dan 200 mg/KgBB). Pemberian NaCl 2% dan Prednison 1,5 mg/KgBB dilakukan selama 14 hari dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak uji selama 7 hari secara oral. Pada hari ke-0, ke-14, dan ke-21 dilakukan pengukuran tekanan darah sistol, diastol dan *heart rate* tikus. Data yang diperoleh dianalisis dengan *One Way ANOVA* atau *Kruskal Wallis* dan *Paired T-test*. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak uji (50, 100 dan 200 mg/KgBB) dapat menurunkan tekanan darah sistol dan diastol secara bermakna terhadap kontrol negatif ( $p \leq 0,05$ ), namun penurunan *heart rate* tidak ada perbedaan yang bermakna. Pada dosis 100 mg/kgBB, persentase penurunan tekanan darah sistolik tertinggi yaitu 31,69% dan diastolik 33,31%.

**Kata kunci:** Antihipertensi, daun belimbing wuluh, CODA *Non-Invasive Blood Pressure*

### 1. PENDAHULUAN

Hipertensi adalah suatu penyakit yang mengalami peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup

istirahat/tenang. Berdasarkan Hasil Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) Balitbangkes, prevalensi hipertensi secara nasional meningkat dari 25,8 % tahun 2013 menjadi mencapai 34,1 % tahun 2018, namun terjadi penurunan prevalensi hipertensi berdasarkan wawancara (apakah pernah didiagnosis nakes dan minum obat hipertensi) dari 9,5 persen tahun 2013

menjadi 8,8 persen tahun 2018 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Hal ini menandakan bahwa sebagian besar kasus hipertensi di masyarakat belum terdiagnosis belum meminum obat hipertensi. *World Health Organization* (WHO) memproyeksikan bahwa warga di dunia akan terkena hipertensi sekitar 29% pada tahun 2025 mendatang. Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) merupakan tumbuhan obat tradisional yang digunakan oleh masyarakat dalam pengobatan hipertensi. Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) termasuk ke dalam famili Oxalidaceae yang bisa mengobati sariawan, batuk. Buah belimbing wuluh digunakan untuk mengobati hipertensi, panu, jerawat, gusi berdarah, sakit gigi (Dalimartha, 2008). Ekstrak etanol 70% daun belimbing mengandung saponin, tanin, steroid, flavonoid dan alkaloid (Hasim *et al.*, 2019). Gunawan and Paano (2013) melaporkan hasil isolasi ekstrak metanol belimbing wuluh yaitu *squalene*, *3-(6,10,14-trimethylpentadecan-2-yl) furan-2(5H)-one*, *2,3 bis (2,6,10 trimethylundeca-1,5,9-trienyl) oxirane*, *phytol*, *3,4-dihydroxyhexanedioic acid*, *malonic acid* dan *4,5-Dihydroxy-2-menthylenehydroxybenzaldehyde*.

Pada penelitian sebelumnya, ekstrak etanol daun belimbing wuluh memiliki aktivitas antihipertensi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) pada tikus putih jantan yang di induksi dengan monosodium glutamat. Pemberian induksi monosodium glutamat 100mg/KgBB/hari dilakukan selama 2 minggu dengan peningkatan tekanan darah sistolik sebesar  $162,33 \pm 4,225$  mmHg (Hidayati, dkk., 2015). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Yuliandra, dkk. (2013) menggunakan induksi prednison 1,5 mg/KgBB dan larutan NaCl 2% selama 2 minggu diperoleh tekanan darah sistolik mencapai 192,3 mmHg. Dari penelitian tersebut menunjukkan

bahwa induksi hipertensi menggunakan prednison 1,5 mg/KgBB dan larutan NaCl 2% lebih poten dibandingkan dengan menggunakan monosodium glutamate. Oleh karena itu, pada penelitian ini dipelajari efek antihipertensi dengan menggunakan metode induksi NaCl dan prednison untuk meningkatkan tekanan darah pada tikus dan metode tidak langsung seperti *tail cuff* dengan menggunakan alat *blood pressure analyzer*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persentase penurunan tekanan darah ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan dosis tertentu yang dibandingkan dengan obat sintesis antihipertensi (kaptopril). Keberhasilan tumbuhan ini dapat digunakan sebagai alternatif dalam pencegahan dan pengobatan penyakit hipertensi dan diharapkan tumbuhan ini dapat meningkatkan efek terapi pada penyakit hipertensi.

## 2. BAHAN DAN METODE

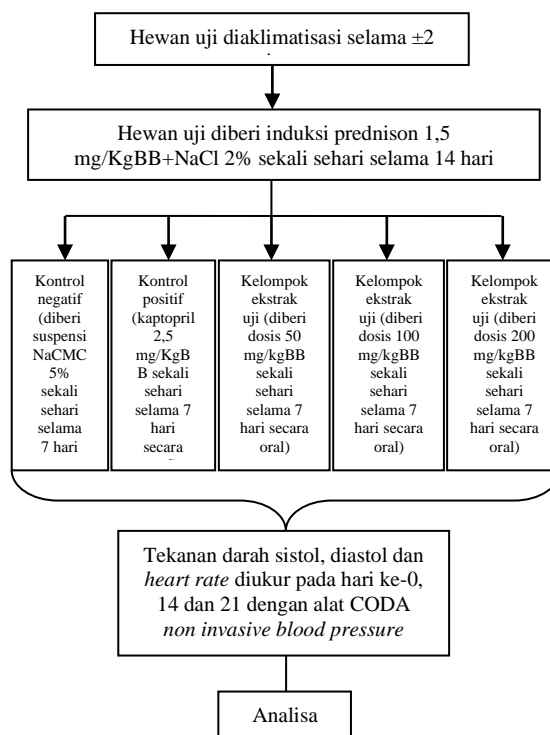
### 2.1 Pembuatan Ekstrak

Daun belimbing wuluh segar diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITRO) sebanyak dua kilogram di cuci, dikeringkan dan dihaluskan sehingga memperoleh serbuk halus sebanyak 500 gram. Serbuk tersebut dimaserasi menggunakan etanol 70% selama tiga hari dengan sesekali di aduk. Lalu dilakukan penyaringan dilakukan sekurang-kurangnya dua kali sehingga memperoleh maserat. Maserat ini diuapkan dengan menggunakan *vacuum rotary evaporator* sehingga didapatkan ekstrak kental.

## 2.2. Uji Antihipertensi

Sebelum pengujian, tikus jantan putih galur *Sprague-Dawley* diaklimatisasi selama  $\pm$  1-2 minggu, dipelihara dalam kondisi yang sama, diberi makan dan minum. Hewan uji dibuat hipertensi dengan induksi kombinasi prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2% yang diberikan setiap hari secara oral selama 14 hari.

Tiga puluh ekor tikus dibagi menjadi kelompok normal, kelompok kontrol negatif (NaCMC 5%), kelompok kontrol positif (kaptopril 2,5 mg/kgBB) dan kelompok ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh dengan dosis 50, 100 dan 200 mg/KgBB. Pemberian prednison 1,5 mg/KgBB dan NaCl 2% dilakukan secara oral selama 14 hari dan dilanjutkan dengan pemberian ekstrak uji secara oral selama 7 hari. Pada hari ke-0, 14 dan 21 dilakukan pengukuran tekanan darah sistol, diastol dan *heart rate* tikus dengan metode *non invasive blood pressure* menggunakan alat CODA (dapat dilihat gambar 1.). Metode ini menggunakan *tail-cuff* yang ditempatkan di ekor tikus untuk memonitor tekanan darah. Pada alat CODA ini terdapat sebuah sensor VPR (*Volume Pressure Recording*) yang menggunakan transduser tekanan diferensial yang dirancang khusus untuk mengukur volume darah pada ekor tikus secara non-invasif. (Malkoff, 2005). Data yang diperoleh dianalisa dengan *One Way Analysis of Variance (ANOVA)* dan *Kruskall Wallis Test*.



Gambar 1. Skema uji antihipertensi

## 3. HASIL DAN DISKUSI

Ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh yang diperoleh berbentuk ekstrak kental dengan berbau khas, berwarna hijau kecoklatan dan berasa pahit. Randemen ekstrak tersebut sebesar 10,10%, kadar abu tidak larut asam 6,73%, kadar abu total 0,51% dan kadar air 12,11%.

Hasil penapisan fitokimia yang dilakukan, ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, tannin, glikosida dan terpenoid. Hal ini didukung oleh hasil

penelitian sebelumnya yaitu ekstrak etanol daun belimbing wuluh mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, tannin, glikosida jantung, glikosida, triterpen, fenol dan karbohidrat (Alhassan and Ahmed, 2016).

Hewan uji diaklimatisasi selama 2 minggu sebelum diperlakukan untuk menyesuaikan kondisi hewan dengan lingkungan dan perlakuan yang baru. Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan putih galur *Sprague-Dawley* sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok dengan umur 3-4 bulan dan bobot 150-250 gram.

Penelitian uji antihipertensi dilakukan selama 21 hari. Hewan uji diberi induksi prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2% selama 14 hari secara oral, kemudian dilanjutkan dengan pemberian ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh selama 7 hari secara oral. Pada penelitian sebelumnya, pemberian induksi kombinasi NaCl dan prednison efektif dapat meningkatkan tekanan darah (Yuliandra, Armenia dan Arifin, 2017), dimana diperkirakan dapat menyebabkan hipertensi yang berhubungan dengan endokrin (Badyal, Lata and Dadhich, 2003; Kaur, Rana and Kumar, 2011). Penggunaan prednison dapat menyebabkan peningkatan respon korteks adrenal untuk menghasilkan kortisol. Peningkatan kortisol didalam darah akan menyebabkan peningkatan tekanan darah. Sehingga jika dikombinasikan dengan NaCl akan meningkatkan tekanan darah secara signifikan (Scanlon and Sanders, 2007). Hal ini didukung oleh penelitian (Aminunsyah, Dalimunthe dan Harahap, 2014) yang menunjukkan bahwa pemberian prednison 1,5 mg/kgBB dan NaCl 2,5% selama 7 hari sebagai

penginduksi dapat meningkatkan tekanan darah dengan hasil uji anova berbeda bermakna ( $<0,05$ ). Oleh karena itu, pada penelitian ini, dilakukan penurunan dosis NaCl menjadi 2% dan penambahan hari menjadi 14 hari dikarenakan adanya kemungkinan tikus akan mengalami kenaikan tekanan darah yang drastis sehingga menyebabkan kematian pada tikus.

Dosis ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh yang diberikan pada penelitian sebelumnya adalah dosis 60 dan 120 mg/kgBB (Hidayati, Anas dan Nurikha, 2015). Pada penelitian ini, dosis ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh yang diberikan yaitu 50, 100, dan 200 mg/kgBB dengan mengukur tekanan darah sistolik, diastolik, dan *heart rate* pada hari ke-0, 14 dan 21 dengan menggunakan alat CODA *Blood Pressure Analyzer*. Pengukuran pada hari ke-0 dilakukan sebagai acuan tekanan darah tikus sebelum diberi perlakuan apapun, pada hari ke-14 untuk mengetahui efek dari induksi dengan NaCl dan prednison dan peningkatan tekanan darah setelah induksi, parameter yang sama diukur pada hari ke-21 untuk mengetahui efek dan dosis antihipertensi dari pemberian ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh.

Berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah sebelum diberi perlakuan (H-0), data rerata tekanan darah semua kelompok diperoleh sebesar  $109,55 \pm 8,19 / 83,49 \pm 9,12$  mmHg. Kemudian, hasil rata-rata tekanan darah pada kelompok yang diinduksi dengan prednison dan NaCl selama 14 hari (kecuali kelompok kontrol normal) menunjukkan adanya kenaikan yang signifikan menjadi  $151,43 \pm 13,73 / 109,93 \pm 17,77$  mmHg dari semua

kelompok yang berarti tikus sudah mengalami hipertensi. Pada hewan uji (tikus), efek hipertensi tercapai jika terjadi peningkatan tekanan darah > 10 mmHg dari kelompok hewan uji normal (Ciptaningsih, 2012). Selanjutnya, hewan uji diberi perlakuan ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh dosis 50, 100 dan 200 mg/kgBB, kaptopril 2,5 mg/kgBB (kontrol positif), NaCMC 0,5% (kontrol negatif). Hasil yang diperoleh menunjukkan adanya penurunan tekanan darah sistolik pada ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh dosis 50, 100, 200 mg/kgBB secara berurutan sebesar 47,93±9,67 mmHg (31,31%), 47,54±14,18 mmHg (31,69%), 48,40±10,81 mmHg (32,71%). Penurunan tekanan darah diastolik pada ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh dosis 50, 100, 200 mg/kgBB secara berurutan sebesar 45,27±8,69 mmHg (32,37%), 36,80±9,38 mmHg (33,31%), 32,54±13,05 mmHg (31,98%). Sedangkan penurunan *heart rate* pada ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh dosis 50, 100, 200 mg/kgBB secara berurutan sebesar 37,47±45,18 mmHg (15,52%), 8,40±47,36 mmHg (3,69%), 36,87±115,55 mmHg (16,09%). Suatu senyawa yang mampu menurunkan tekanan darah sistolik  $\geq 20$  mmHg bisa dikatakan memiliki efek antihipertensi (Thompson, 1990). Berdasarkan analisa statistik, % penurunan tekanan darah pada semua kelompok dosis menunjukkan hasil penurunan tekanan darah yang tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ), yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna jika dosis diturunkan dan ditingkatkan. Menurut penelitian sebelumnya, senyawa aktif yang diduga berpotensi sebagai antihipertensi adalah phyto (Hernani, Winarti dan Marwati, 2009).

Berdasarkan hasil uji statistik, peningkatan rerata nilai tekanan darah sistolik dan diastolik setelah induksi induksi dengan NaCl dan prednison selama

14 hari (H-14) terjadi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok normal ( $p < 0,05$ ). Setelah diberi perlakuan selama 7 hari (H-21), tikus hipertensi pada semua kelompok perlakuan mengalami penurunan nilai rerata tekanan darah sistolik dan diastolik secara signifikan dibandingkan dengan kelompok hipertensi (kontrol negatif) ( $p < 0,05$ ) (pada tabel 1 dan 2).

Tabel 1. Hasil Rerata Nilai Tekanan Darah Sistolik

Kelompok perlakuan	Rerata Nilai Tekanan Darah Sistolik (mmHg)		
	H-0 (Normotensif)	H-14 (NaCl+prednison)	H-21 (Perlakuan)
Normal	110,40 ± 7,96	106,93 ± 12,02	106,40 ± 6,47*
Kontrol(-)	111,14 ± 10,12	146,07 ± 11,12*	146,20 ± 11,19
Kontrol(+)	113,40 ± 8,75	160,07 ± 19,31*	104,20 ± 7,07*
Dosis 50 mg/kgBB	111,53 ± 7,98	153,07 ± 13,07*	105,13 ± 5,30*
Dosis 100 mg/kgBB	106,87 ± 3,64	150,00 ± 14,39*	102,46 ± 2,75*
Dosis 200 mg/kgBB	103,93 ± 9,59	147,93 ± 10,40*	99,53 ± 7,73*

Data disajikan dalam bentuk rerata ± standar deviasi (n=5)  
 \*H-14 →  $p < 0,05$  = berbeda bermakna dengan kelompok normal  
 \*H-21 →  $p < 0,05$  = berbeda bermakna dengan kontrol (-) (hipertensi)

Tabel 2. Hasil Rerata Nilai Tekanan Darah Diastolik

Kelompok perlakuan	Rerata Nilai Tekanan Darah Diastolik (mmHg)		
	H-0 (Normotensif)	H-14 (NaCl+prednison)	H-21 (Perlakuan)
Normal	77,87 ± 9,01	76,93 ± 15,95	78,27 ± 6,13*
Kontrol(-)	85,80 ± 12,22	102,27 ± 12,24*	114,87 ± 7,83
Kontrol(+)	85,53 ± 9,82	117,00 ± 31,97*	77,13 ± 6,43*
Dosis 50 mg/kgBB	88,13 ± 8,38	118,20 ± 11,06*	72,93 ± 6,38*
Dosis 100 mg/kgBB	83,60 ± 6,44	110,47 ± 12,30*	73,67 ± 4,22*
Dosis 200 mg/kgBB	80,00 ± 8,44	101,74 ± 11,92*	69,20 ± 4,08*

Data disajikan dalam bentuk rerata ± standar deviasi (n=5)  
 \*H-14 →  $p < 0,05$  = berbeda bermakna dengan kelompok normal  
 \*H-21 →  $p < 0,05$  = berbeda bermakna dengan kontrol (-) (hipertensi)

Berdasarkan hasil uji statistik, peningkatan nilai rerata *heart rate* setelah induksi NaCl dan prednison selama 14 hari (H-14) tidak terjadi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok normal ( $p \geq 0,05$ ). Setelah diberi perlakuan selama 7 hari (H-21), penurunan nilai rerata *heart rate* pada semua kelompok perlakuan tidak terjadi secara signifikan

dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ( $p \geq 0,05$ ) (pada tabel 3.)

Tabel 3. Hasil Rerata Nilai *Heart Rate*

Kelompok perlakuan	Rerata Nilai <i>Heart Rate</i> (bpm)		
	H-0 (Normotensif)	H-14 (NaCl+prednison)	H-21 (Perlakuan)
Normal	173,20 ± 30,25	177,80 ± 31,50	269,80 ± 45,89
Kontrol (-)	205,13 ± 51,79	210,60 ± 74,14	276,27 ± 132,48
Kontrol (+)	201,33 ± 29,23	306,33 ± 69,41	304,60 ± 138,63
Dosis 50 mg/kgBB	179,93 ± 37,32	239,80 ± 79,26	202,33 ± 60,29
Dosis 100 mg/kgBB	187,73 ± 33,80	227,13 ± 108,54	218,73 ± 126,17
Dosis 200 mg/kgBB	156,60 ± 39,96	229,07 ± 84,64	192,20 ± 43,91

Data disajikan dalam bentuk rerata ± standar deviasi (n=5)

\*H-14 →  $p < 0,05$  = berbeda bermakna dengan kelompok normal

\*H-21 →  $p < 0,05$  = berbeda bermakna dengan kontrol (-) (hipertensi)

Persentase penurunan nilai tekanan darah sistolik dan diastolik dari H-14 ke H-21 pada kelompok positif (kaptopril) dan 3 kelompok ekstrak daun belimbing wuluh berbeda bermakna secara statistik ( $p \leq 0,05$ ) dimana penurunan terbesar ditunjukkan oleh kelompok positif. Sedangkan penurunan nilai *heart rate* dari H-14 ke H-21 pada semua kelompok tidak bermakna secara statistik ( $p \geq 0,05$ ) (pada tabel 4.).

Berdasarkan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa didalam ekstrak etanol daun belimbing wuluh terdapat senyawa yang berpotensi sebagai antihipertensi. Hal ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hidayati, dkk., (2015) bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh dapat menurunkan tekanan darah sistol dan diastol berbeda bermakna secara statistik ( $p \leq 0,05$ ).

Adapun kemungkinan senyawa kimia yang diduga sebagai antihipertensi adalah senyawa golongan diterpen yaitu phytol. Senyawa ini diduga sebagai agen diuretik (Hernani, dkk., 2009) . Agen diuretik dapat menurunkan tekanan darah dengan cara

meningkatkan ekskresi air, natrium dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler yang akan mengakibatkan penurunan curah jantung dan tekanan darah (Nafrialdi, 2007).

Tabel 4. Presentase Penurunan Parameter Uji Antihipertensi

Kelompok Perlakuan	Dosis (mg/kg)	Parameter Uji Antihipertensi		
		Sistolik	Diastolik	Heart Rate
Kontrol(-)	Aquades	0,087 %	12,32 %	-31,18 %
Kontrol (+)	2,567	*34,90 %	*34,07%	0,56 %
Dosis 50 mg/kgBB	50	*31,31 %	*32,37 %	15,62 %
Dosis 100 mg/kgBB	100	*31,69 %	*33,31%	3,69 %
Dosis 200 mg/kgBB	200	*32,71 %	*31,98 %	16,09 %

Ket : % penurunan =  $[(H14 - H7)/H7] \times 100\%$

\*bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

Senyawa flavonoid bisa juga menurunkan tekanan darah dengan cara menghambat perubahan Angiotensi I menjadi Angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi yang menyebabkan tahanan resistensi perifer turun (Guerrero *et al.*, 2012) . Selain flavonoid, senyawa saponin juga memiliki efek diuretik dengan cara mengeluarkan air dan elektrolit sehingga dapat menurunkan volume plasma yang menyebabkan penurunan *cardiac output* (De Souza *et al.*, 2004). Saponin juga ikut berperan dalam inhibisi produksi rennin didalam ginjal sehingga tidak terjadi perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I (Chen *et al.*, 2013).

#### 4. KESIMPULAN

Pemberian induksi NaCl 2% dan prednison 1,5 mg/kgBB selama 14 hari secara oral terhadap tikus putih jantan galur *sprague-dawley* dapat meningkatkan tekanan darah secara bermakna ( $p \leq 0,05$ ). Pemberian ekstrak etanol 70% daun belimbing wuluh (dosis 50, 100, 200 mg/kgBB) selama 7 hari secara oral terhadap tikus putih jantan

galur *sprague-dawley* dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik secara bermakna ( $p < 0,05$ ), namun penurunan *heart rate* tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p \geq 0,05$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

- Alhassan Alhassan Muhammad and Ahmed, Qamar Uddin. (2016) 'Averrhoa bilimbi Linn. : A review of its ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacology', *J Pharm Bioallied Sci*, 8(4), pp. 266-267.
- Aminunsiyah, D., Dalimunthe, A. and Harahap, U. (2014) 'Antihypertensive Effect of Ethanol Extract of Solanumsanitwongsei Craib. Fruit in Hypertensive Wistar Rats', *International Journal of ChemTech Research*, 6(11), pp. 4832-4835.
- Badyal, D. K., Lata, H. and Dadhich, A. P. (2003) 'Animal models of hypertension and effect of drugs', *Indian Journal of Pharmacology*, 35(6), pp. 349-362.
- Chen, M., Long, Z., Wang, Y., Liu, J., Pian, H., Wang, L., and Chen, Z. (2013) 'Protective effects of saponin on a hypertension target organ in spontaneously hypertensive rats', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 5(2), pp. 429-432. doi: 10.3892/etm.2012.856.
- Ciptaningsih, E. (2012) *Uji Aktivitas Antioksidan dan Karakteristik Fitokimia pada Kopi Luwak Arabika dan Pengaruhnya terhadap Tekanan Darah Tikus Normal dan Tikus Hipertensi*. Depok: Universitas Indonesia.
- Dalimartha, S. (2008) *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 5*. Jakarta: Pustaka Bunda.
- Guerrero, L., Castillo, J., Quinones, M., Garcia-Vallve, S., Arola, L., Pujada, G., and Muguerza, B. (2012) 'Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Activity by Flavonoids: Structure-Activity Relationship Studies', *PLoS ONE*, 7(11), pp. 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0049493.
- Gunawan, Cordero A and Paano A. (2013) 'Structure elucidation of two new phytol derivatives, a new phenolic compound and other metabolites of Averrhoa bilimbi', *DLSU Res. Congress*, 1-8
- Hasim, H., Arifin, Y. Y., Adrianto, D., dan Faridah, D. N. (2019) 'Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi', *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 8(3), pp. 86-93.
- Hernani, Winarti, C. and Marwati, T. (2009) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Belimbing Wuluh Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Hewan Uji', *Pascapanen*, 6(1), pp. 54-61.
- Hidayati, D. N., Anas, Y. and Nurikha, S. (2015) 'Peningkatan Efek Antihipertensi Kaptopril oleh Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) pada Tikus Hipertensi yang Diinduksi Monosodium Glutamat', *Ilmu Farmasi & Farmasi Klinik*, 12(2), pp. 33-40.
- Kaur, M., Rana, A. C. and Kumar, S. (2011) 'Induction of hypertension by various animal models 1', *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 1(3).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2014) 'Hipertensi', *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Malkoff, J. (2005) 'Non-Invasive Blood Pressure for Mice and Rats', *Animal Lab News*, pp. 1-8.
- Nafrialdi. (2007) *Antihipertensi dalam Ganiswara, S.G., Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Penerbit Kedokteran Universitas Indonesia, 341-360
- Scanlon, V. C. and Sanders, T. (2007) *Essentials of Anatomy and Physiology 5ed*. 5th edn. Philadelphia: F.A Davis Company.
- De Souza, A. M., Lara, L. S., Previato, J. o., Lopes, A. G., Caruso-Neves, C., Silva, B. P., and Parente, J. P. (2004) 'Modulation of sodium pumps by steroidal saponins', *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, 59(5-6), pp. 432-436. doi: 10.1515/znc-2004-5-626.
- Thompson, E. (1990) *No Title Drug Bioscreening: Drug Evaluation Techniques in Pharmacology*. New York: VCH Publ.
- Yuliandra, Y., Armenia, A. and Arifin, H. (2017) 'Antihypertensive and antioxidant activity of *Cassytha filiformis* L.: A correlative study', *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(7), pp. 614-618. doi: 10.1016/j.apjtb.2017.06.007.

Yuliandra, Y., Armenia, N. and Arifin, H. (2013) 'Efek Antihipertensi Tumbuhan Tali Putri (*Cassytha filiformis* L.) pada Tikus Hipertensi Yang Diinduksi Prednison dan Garam', *Seminar Nasional Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik III*, pp. 264–270.