

PENINGKATAN EFEK ANTIHIPERTENSI KAPTOPRIL OLEH EKSTRAK ETANOL DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) PADA TIKUS HIPERTENSI YANG DIINDUKSI MONOSODIUM GLUTAMAT

Devi Nisa Hidayati¹⁾, Yance Anas¹⁾, Siti Nurikha¹⁾

¹⁾ Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang

INTISARI

Hipertensi merupakan penyakit degeneratif yang menjadi salah satu masalah kesehatan di masyarakat. Salah satu tanaman yang terbukti memiliki efek antihipertensi adalah daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yang mengandung senyawa phytol, dietil ftalat dan flavonoid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun belimbing wuluh (EEDBW) terhadap peningkatan efek antihipertensi kaptopril pada tikus hipertensi.

Metode penelitian yang digunakan adalah *pre-test and post-test matched control group design*. Tikus jantan galur Wistar sebanyak 30 ekor diberi perlakuan dengan MSG 100 mg/kgBB/hari (p.o) selama 14 hari untuk menginduksi terjadinya hipertensi. Tikus hipertensi dibagi menjadi enam kelompok perlakuan, yaitu kontrol hipertensi (CMC-Na 0,5% 12,5 mL/kgBB/hari), kontrol positif (kaptopril 2,5 mg/kgBB/hari), serta perlakuan EEDBW (60 dan 120) mg/kgBB/hari, kombinasi 1 EEDBW-kaptopril (60+2,5) mg/kgBB/hari dan kombinasi 2 EEDBW-kaptopril (120+2,5) mg/kgBB/hari. Pemberian suspensi uji dilakukan selama 14 hari. Data yang diamati adalah penurunan tekanan darah setelah pemberian suspensi uji. Analisis data dilakukan dengan uji parametrik t-berpasangan dan nonparametrik Wilcoxon dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa MSG dapat sebagai *inducer* hipertensi. Pemberian EEDBW (60 dan 120) mg/kgBB/hari memiliki efek antihipertensi. Peningkatan efek antihipertensi kaptopril pada tekanan darah sistol diperlihatkan pada pemberian EEDBW 120 mg/kgBB/hari.

Kata kunci : Hipertensi, Monosodium glutamat, *Averrhoa bilimbi* L.

ABSTRACT

Hypertension is one of the degenerative disease of health problem in among people. Bilimbi leaves (*Averrhoa bilimbi* L.) is one of plants which is have antihypertension effect and contains phytol, dietil phtalat, flavonoid. This research is aimed to know influence of ethanol extract of bilimbi leaves (EEBL) through its on the increase of the antihypertensive effect of captopril in hypertensive rats.

This research used a pre-test and post-test matched control group design. Sample were 30 male Wistar rats treated with MSG 100 mg/kgBW/day (po) for 14 days to induce hypertension. Hypertensive rats were divided into six treatment groups are hypertension control group (0.5% CMC-Na 12.5 mL/kgBW/day) and positive control group (captopril 2.5 mg/kgBW/day), and treatment hypertensive rats EEBL (60 and 120) mg/kgBW/day, combination of EEBL-captopril (60+2.5)mg/kgBW/day and combination EEBL-captopril (120+2.5) mg/kgBW/day. Suspension test were given for 14 days. Observed data is a decrease in blood pressure after giving of the suspension test. Data analysis was performed with the parametric t-test paired and nonparametric Wilcoxon with 95% level of confidence.

The result shows that MSG can be as inducer of hypertension. EEBL (60 and 120) mg/kgBW/day has antihypertensive effect. The increase antihypertensive effect of captopril on systolic blood pressure is showed in the treatment EEBL 120 mg/kgBW/day.

Keywords: Hypertension, Monosodium glutamate, *Averrhoa bilimbi* L.

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Di Indonesia, pada tahun 2001 menunjukkan bahwa 8,3% penduduk menderita hipertensi dan meningkat menjadi 27,5% pada tahun 2004. Survey tahun 2007 menunjukkan penyebab kematian tertinggi adalah PTM (Penyakit Tidak Menular), yaitu penyakit kardiovaskuler (31,9%) termasuk hipertensi (6,8%) dan stroke (15,4%) (Rahajeng dan Tuminah, 2009).

Jenis terapi untuk mengatasi hipertensi adalah pemberian obat, pengaturan diet, olah raga dan memeriksakan tekanan darah (Yulianti dan Maloedyn, 2006). Hasil Survei Sosial Ekonomi Nasional tahun 2004, menunjukkan bahwa 32,87% penduduk Indonesia menggunakan obat bahan alam untuk terapi hipertensi. Penggunaan obat sintetik sebesar 60,2% dan kombinasi obat sintetik-bahan alam 39,8% (Gusmira, 2012).

Salah satu antihipertensi yang sering digunakan sebagai pilihan pertama adalah kaptopril. Pengobatan hipertensi menggunakan kaptopril membutuhkan biaya yang tidak sedikit karena penggunaannya untuk terapi jangka panjang, bahkan seumur hidup sehingga berpotensi memunculkan efek samping oleh obat. Efek samping kaptopril yang telah teridentifikasi antara lain batuk kering, gagal ginjal, edema angioneurotik dan hipotensi (Nafrialdi, 2007). Efek samping yang beragam karena penggunaan obat dan lamanya pengobatan menyebabkan sebagian masyarakat lebih memilih tanaman obat atau herbal sebagai alternatif untuk mengobati hipertensi. Hal ini disebabkan adanya asumsi bahwa obat bahan alam memiliki efek samping rendah dan aman untuk pengobatan jangka panjang karena alami (Ebadi, 2007).

Daun belimbing wuluh adalah salah satu herbal yang digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan hipertensi. Masyarakat secara tradisional sudah menggunakan belimbing wuluh untuk mengobati berbagai macam penyakit, diantaranya bagian bunga untuk mengobati sariawan (stomatitis) dan batuk. Buah belimbing wuluh telah digunakan untuk mengobati gusi berdarah, sakit gigi, jerawat, panu, kelumpuhan dan hipertensi. Daun belimbing wuluh juga dapat digunakan untuk mengobati hipertensi, gondongan (parotitis) dan sakit perut (Dalimartha, 2008).

Berbagai bagian tanaman belimbing wuluh sudah diteliti khasiatnya sebagai antihipertensi. Berdasarkan penelitian Yuskha (2008), ekstrak etanol buah belimbing wuluh berkhasiat sebagai diuretik yang dapat menurunkan tekanan darah. Hernani *et al.*, (2009) membuktikan bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh berkhasiat sebagai antihipertensi pada kucing yang teranestesi dengan mekanisme diuretik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *pre-test and post-test matched control group* menggunakan tikus jantan galur Wistar sebagai hewan uji.

1. Bahan

Daun belimbing wuluh diperoleh dari daerah Sekaran Kecamatan Gunung Pati Kota Semarang Jawa Tengah, Tikus jantan galur Wistar, etanol 70% (PT. Bratacho Kimika), monosodium glutamat (PT. Ajinomoto), Kaptopril (PT. Phapros Tbk), CMC Na 0,5% (PT. Bratachem) dan akuades.

2. Alat

Botol gelap, timbangan elektrik (Ohaus), blender (Maspion), *vaccum rotary evaporator* (Heidolph), *Moisture balance* (Ohaus), Timbangan hewan uji, jarum tumpul per-oral, alat pengukur tekanan darah blood pressure analyzer merk CODA (Kent Scientific), termometer (Therme Works), Magnetik stirer (Labinco).

3. Cara kerja

Pembuatan Ekstrak Kental

Daun belimbing wuluh dipetik sebanyak 6,980 kg dan disimpan di tempat kering kemudian dipisahkan dari bahan asing atau pengotor. Daun belimbing wuluh kemudian dicuci bersih menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran dari daun. Selanjutnya, daun belimbing wuluh yang sudah bersih dikeringkan dengan oven pada suhu 40° C. Simplisia tersebut kemudian dibuat dalam bentuk serbuk menggunakan blender, lalu diayak dengan menggunakan ayakan no. 40 mesh.

Pembuatan ekstrak etanol daun belimbing wuluh dilakukan dengan teknik maserasi menggunakan etanol 70%. Sebanyak 2.000 gram serbuk daun belimbing wuluh dilarutkan dalam 20 L etanol 70%. Maserat

yang diperoleh disimpan dalam wadah tertutup dan terlindung dari cahaya. menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan stok sediaan suspensi ekstrak etanol daun belimbing wuluh (4,8 dan 9,6) mg/mL.

Dosis ekstrak etanol daun belimbing wuluh yang digunakan dalam penelitian ini adalah (60 dan 120) mg/KgBB/hari. Stok sediaan suspensi ekstrak etanol daun belimbing wuluh (4,8 dan 9,6) mg/mL dibuat sebanyak 100,0 mL dengan cara menimbang ekstrak etanol daun belimbing wuluh seberat (480 dan 960) mg dalam masing-masing cawan. Masing-masing ekstrak dalam cawan disuspensikan dengan larutan CMC-Na 0,5% sebanyak 50,0 mL. Ekstrak diaduk hingga membentuk suspensi dan dimasukkan dalam labu takar ukuran 100,0 mL. Sisa ekstrak yang masih menempel pada dinding cawan porselen dicuci menggunakan 30,0 mL larutan CMC-Na 0,5% sambil digerus. Setelah itu, suspensi tersebut dimasukkan ke dalam labu takar dan selanjutnya ditambahkan larutan CMC-Na 0,5% hingga batas tanda pada labu takar (100,0 mL).

Pembuatan Tikus Hipertensi

a) Adaptasi Tikus jantan galur Wistar dalam Lingkungan Laboratorium

Tikus jantan galur Wistar diadaptasikan dalam kandang selama satu minggu dengan pemberian minum akuades *ad libitum* setiap hari dan pakan standar BR2. Pemberian pakan dilakukan sebanyak dua kali per hari, yaitu pada pagi dan sore hari. Kebersihan kandang dijaga dengan mengganti sekam dan membersihkan kandang hewan uji setiap dua hari sekali. Kandang tikus harus terhindar dari lingkungan yang bising untuk menjaga agar tikus tidak mengalami stress yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

b) Induksi Hipertensi dengan Pemberian Monosodium glutamat

Tiga puluh lima ekor tikus dibagi ke dalam dua kelompok perlakuan. Sebelum pemberian sediaan uji pada tikus, dilakukan pengukuran tekanan darah mula-mula sehingga diperoleh data tekanan darah sebelum perlakuan. Sebanyak lima ekor tikus digunakan sebagai kontrol negatif (perlakuan akuades 12,5 mL/KgBB/hari secara per-oral selama 14 hari), sedangkan 30 ekor tikus

diberikan monosodium glutamat 100 mg/KgBB/hari selama 14 hari secara per-oral. Setelah pemberian sediaan uji selama 14 hari, tikus diukur tekanan darahnya kembali. Tikus yang mengalami hipertensi ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistol hingga mencapai ≥ 150 mmHg (Wijayanti, 2012).

Uji Aktivitas Antihipertensi

Sebanyak 30 ekor tikus hipertensi dengan tekanan darah sistol ≥ 150 mmHg dibagi menjadi enam kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus. Tikus kelompok I (kontrol hipertensi) diberi perlakuan CMC-Na 0,5% 12,5 mL/kgBB/hari. Tikus kelompok II (kontrol positif) kaptopril 2,5 mg/kgBB/hari. Tikus kelompok III dan IV mendapat perlakuan ekstrak etanol daun belimbing wuluh (60 dan 120) mg/kgBB/hari. Tikus kelompok V dan VI diberi perlakuan kombinasi ekstrak etanol daun belimbing wuluh (60 dan 120) mg/kgBB/hari dan kaptopril 2,5 mg/kgBB/hari. Data tekanan darah tikus sistol dan diastol diukur sebelum dan setelah pemberian sediaan uji (per-oral) selama 14 hari.

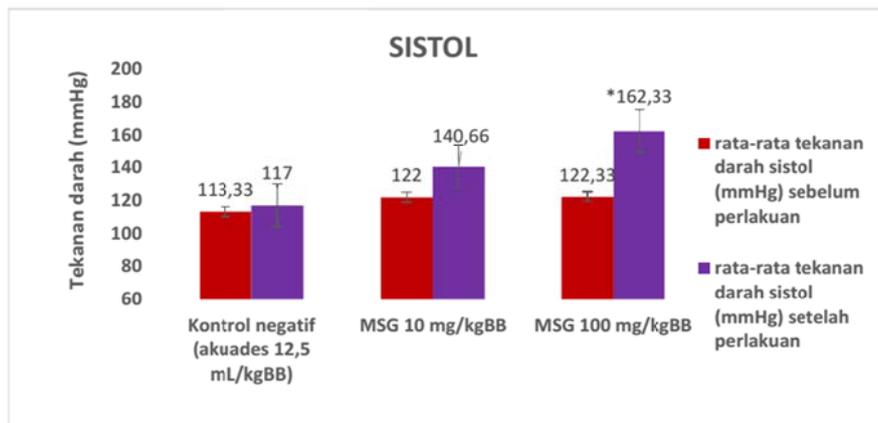
HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil determinasi, tanaman yang digunakan dalam penelitian ini dipastikan adalah belimbing wuluh jenis *Averrhoa bilimbi* L. Serbuk kering daun belimbing wuluh diekstraksi menggunakan metode maserasi. Cairan penyari yang digunakan adalah etanol 70%. Senyawa phytol adalah salah satu kandungan senyawa aktif yang terdapat dalam daun belimbing wuluh. Senyawa ini dapat tersari ke dalam etanol 70% dan diduga merupakan senyawa aktif yang memiliki efek antihipertensi pada penelitian Hernani *et al.*, (2009). Ekstrak kental daun belimbing wuluh yang dihasilkan sebanyak 265 gram dengan rendemen sebesar 13,25%. Secara makroskopik, ekstrak tersebut berwarna hijau tua dengan bau khas daun belimbing wuluh, tidak berbau etanol dan tidak mengalir saat dituang.

MSG digunakan sebagai bahan untuk menginduksi terjadinya hipertensi. Hasil uji pendahuluan membuktikan bahwa pemberian MSG 100 mg/kgBB/hari per-oral selama 14 hari mampu meningkatkan secara signifikan rata-rata tekanandarah sistol tikus jantan galur Wistar ($p < 0,05$). Tekanan darah sistol tikus

jantanggalur Wistar setelah mendapat perlakuan dengan MSG 100 mg/kgBB/hari selama 14 hari adalah sebesar 162,33±4,225 mmHg. Tikus dikatakan mengalami hipertensi apabila tekanan darah sistol melebihi 130 mmHg (Delaney, 2008). Pada tahap penelitian selanjutnya, MSG 100 mg/kgBB/hari

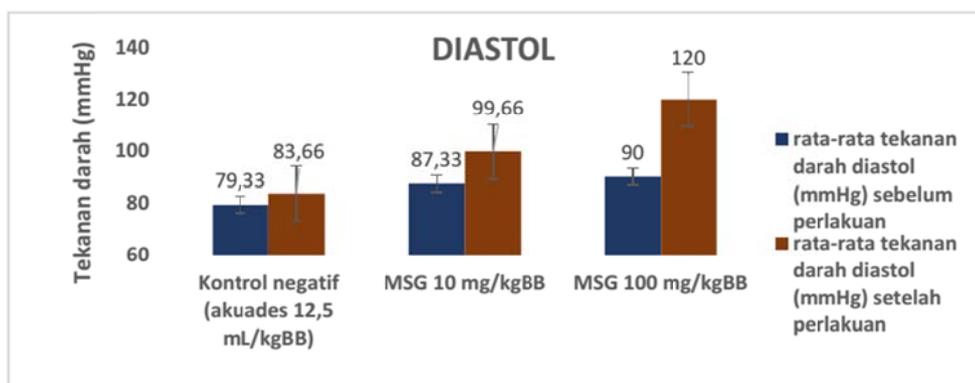
digunakan untuk menginduksi hipertensi tikus jantan galur Wistar. Peningkatan rata-rata tekanan darah sistol dan diastol tikus kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan MSG (10 dan 100) mg/kgBB/hari sebelum dan setelah perlakuan selama 14 hari (Gambar 1 dan 2).



Gambar 1. Perbandingan Tekanan Darah Sistol (rata-rata±SEM) Tikus Kelompok Kontrol Negatif (n=3) dan Kelompok Perlakuan MSG (10 dan 100) mg/KgBB/hari (n=3) Sebelum dan Setelah Perlakuan Selama 14 hari. *Hasil uji t-berpasangan menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan tekanan darah sistol sebelum perlakuan.

Peningkatan rata-rata tekanan darah sistol diikuti pula dengan peningkatan tekanan darah diastol walaupun hasil pengujian secara statistik belum menunjukkan peningkatan yang

signifikan ($p < 0,05$). Hal ini disebabkan karena sebaran data yang terlalu lebar dan hewan uji yang digunakan hanya tiga ekor.

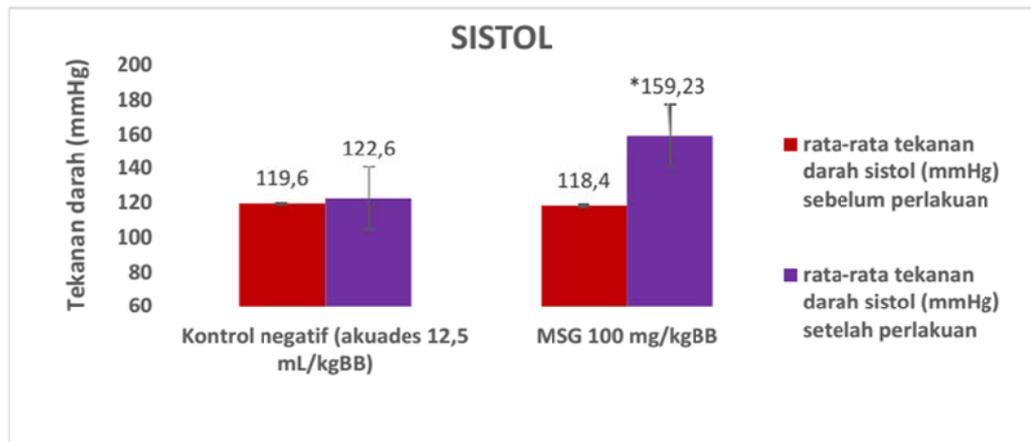


Gambar 2. Perbandingan Tekanan Darah Diastol (rata-rata±SEM) Tikus Kelompok Kontrol Negatif (n=3) dan Kelompok Perlakuan MSG (10 dan 100) mg/KgBB/hari (n=3) Sebelum dan Setelah Perlakuan Selama 14 hari. Hasil uji t-berpasangan menunjukkan tidak ada perbedaan ($p > 0,05$).

Tahap penelitian selanjutnya dilakukan dengan cara memberikan MSG 100 mg/kgBB/hari pada 30 ekor tikus jantan galur

Wistar. Data berikut adalah gambaran peningkatan tekanan darah sistol dan diastol tikus jantan galur Wistar (n=30) setelah

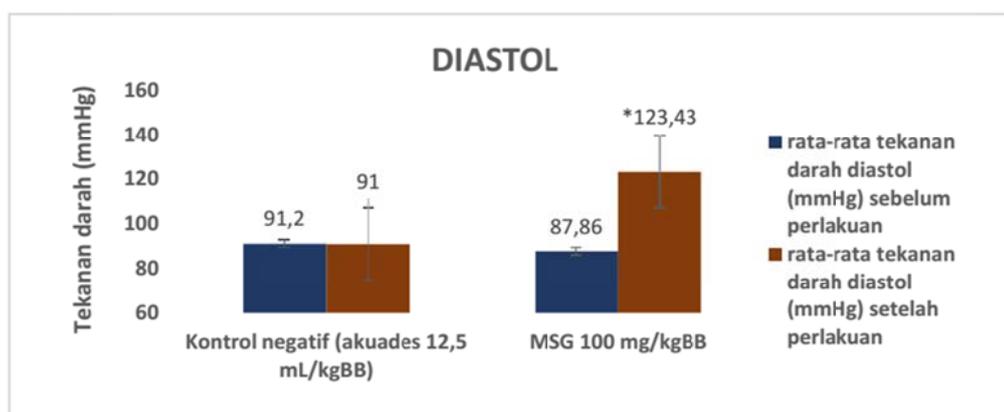
pemberian MSG 100 mg/kgBB/hari (gambar 3 dan 4).



Gambar 3. Perbandingan Tekanan Darah Sistol (rata-rata \pm SEM) Tikus Kelompok Kontrol Negatif (n=5) dan Kelompok Perlakuan MSG 100 mg/KgBB/hari (n=30) Sebelum dan Setelah Perlakuan Selama 14 hari. *Hasil uji t-berpasangan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan tekanan darah sebelum perlakuan (p<0,05).

Hasil penelitian membuktikan bahwa perlakuan MSG 100 mg/kgBB/hari per-oral selama 14 hari mampu meningkatkan secara signifikan rata-rata tekanan darah sistol dan diastol 30 ekor tikus jantan galur Wistar sebesar 159,23 \pm 1,180 mmHg dan 123,43 \pm 1,914 mmHg. Pembuatan model

hewan percobaan hipertensi dengan MSG merupakan metode non invasif yang lebih unggul bila dibandingkan dengan metode lain seperti pembuatan tikus hipertensi yang diinduksi dengan prednison dan garam (Yuliandra *et al.*, 2013).



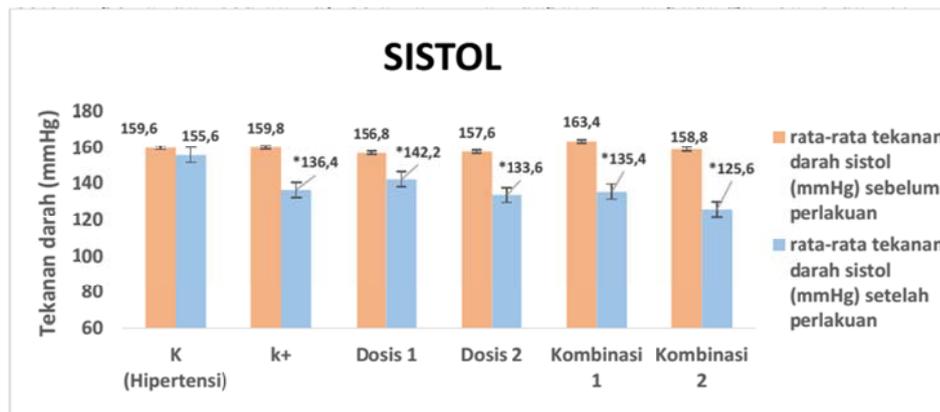
Gambar 4. Perbandingan Tekanan Darah Diastol (rata-rata \pm SEM) Tikus Kelompok Kontrol Negatif (n=5) dan Kelompok Perlakuan MSG 100 mg/KgBB/hari (n=30) Sebelum dan Setelah Perlakuan Selama 14 hari. *Hasil uji t-berpasangan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan tekanan darah sebelum perlakuan (p<0,05).

Penggunaan model tikus hipertensi dengan metode induksi MSG merupakan keadaan hipertensi yang secara klinis sama

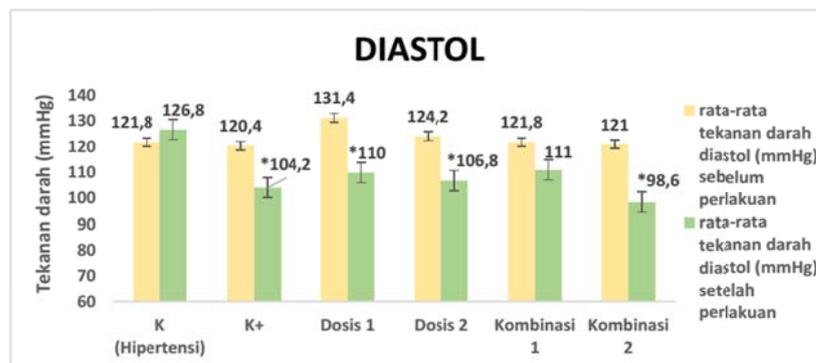
pada manusia. Penggunaan model hipertensi ini dan respon penurunan tekanan darah akibat pemberian obat dapat teramati (Badyal

dan Dadhich, 2003). Alat yang digunakan untuk mengukur tekanan darah tikus adalah “blood pressure analyzer, CODATM “ (Dipetrillo dan Feng, 2009). Data perbandingan rata-rata tekanan darah sistol dan diastol tikus kelompok kontrol hipertensi dan kelompok perlakuan sebelum dan setelah perlakuan sediaan uji selama 14 hari dapat dilihat pada gambar 5 dan 6.

Senyawa aktif yang telah teridentifikasi dari ekstrak etanol daun belimbingwuluh merupakan golongan diterpen yaitu senyawa phytol. Senyawa golongan diterpen ini diduga bertanggung jawab terhadap efek antihipertensi ekstrak etanol daun belimbing wuluh. Mekanisme aksi senyawa phytol terhadap efek antihipertensi yaitu sebagai agen diuretik (Hernani *et al.*, 2009).



Gambar 5. Perbandingan Tekanan Darah Sistol (rata-rata \pm SEM) Tikus Kelompok Kontrol Hipertensi (n=5) dan Kelompok Perlakuan Sediaan Uji (n=5) Sebelum dan Setelah Perlakuan Selama 14 hari. *Hasil uji t-berpasangan dan uji wilcoxon menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan tekanan darah sebelum perlakuan ($p < 0,05$).



Keterangan :
 K (Hipertensi) : Kelompok kontrol hipertensi (CMC-Na 0,5% 12,5 mL/KgBB/hari).
 K (+) : Kelompok kontrol positif (kaptopril 2,5 mg/KgBB/hari).
 Dosis 1 : Kelompok ekstrak etanol daun belimbing wuluh 60 mg/KgBB/hari.
 Dosis 2 : Kelompok ekstrak etanol daun belimbing wuluh 120 mg/KgBB/hari.
 Kombinasi 1 : kelompok ekstrak etanol daun belimbing wuluh 60+kaptopril 2,5 mg/KgBB/hari.
 Kombinasi 2 : Kelompok ekstrak etanol daun belimbing wuluh 120+kaptopril 2,5 mg/KgBB/hari

Gambar 6. Perbandingan Tekanan Darah Diastol (rata-rata \pm SEM) Tikus Kelompok Kontrol Hipertensi (n=5) dan Kelompok Perlakuan Sediaan Uji (n=5) Sebelum dan Setelah Perlakuan Selama 14 hari. *Hasil uji t-berpasangan dan uji wilcoxon menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan tekanan darah sebelum perlakuan ($p < 0,05$).

Senyawa phytol diduga sebagai diuretik dengan bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air, klorida dan menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya. Efek ini diduga akibat penurunan natrium di ruang interstisial dan di dalam selotot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat influks kalsium sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya, penurunan curah jantung dan tekanan darah akan terjadi (Nafrialdi, 2007). Kaptopril merupakan antihipertensi dengan mekanisme aksi menghambat ACE (*angiotensin converting enzyme*) (Nugroho, 2012). Oleh karena itu, jika ekstrak etanol daun belimbing wuluh dikombinasikan dengan kaptopril akan menghasilkan efek yang sinergis dalam menurunkan tekanan darah dengan mekanisme aksi yang berbeda. Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol daun belimbing wuluh dapat dijadikan sebagai alternatif antihipertensi yang berasal dari bahan alam.

Potensi efek hipotensi dari kombinasi 2 lebih besar dibandingkan dengan kaptopril 2,5 mg/KgBB/hari dalam menurunkan tekanan darah sistol, sedangkan ekstrak etanol daun belimbing wuluh (60 dan 120) mg/kgBB/hari serta kombinasi 1 dan 2 mampu menurunkan tekanan darah diastol yang sebanding dengan kaptopril 2,5 mg/KgBB/hari. Oleh karena itu, penelitian ini menyimpulkan bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh merupakan herbal yang cukup potensial untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai antihipertensi. Penelitian selanjutnya diarahkan pada penemuan berbagai senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak etanol daun belimbing wuluh melalui isolasi senyawa aktif (senyawa phytol). Senyawa aktif tersebut harus diuji kembali tentang khasiatnya sebagai antihipertensi. Selain itu, kajian keamanan senyawa phytol sebagai antihipertensi juga harus dilakukan melalui uji toksisitas.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis data yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Monosodium glutamat (MSG) 100 mg/KgBB/hari dapat dijadikan sebagai *inducer* hipertensi pada tikus jantan galur Wistar.
2. Ekstrak etanol daun belimbing wuluh (60

dan 120) mg/kgBB/hari memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi yang diinduksi MSG.

3. Kombinasi ekstrak etanol daun belimbing wuluh 120 mg/kgBB/hari dengan kaptopril 2,5 mg/kgBB dapat meningkatkan efek antihipertensi kaptopril pada tekanan darah sistol tikus hipertensi yang diinduksi MSG.

DAFTAR PUSTAKA

- Badyal, D. K., and Dadhich, A. P., 2003, Animal Models of Hypertension and Effect of Drugs, *J. Of Pharmacology*, **35**, 349-362
- Dalimartha, S., 2008, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid 5, Pustaka Bunda, Jakarta, 6-9
- Dipetrillo, K. and Feng, M., 2009, Non-invasive Blood Pressure Measurement Mice in Dipetrillo, K., *Cardiovascular Genomics Methods and protocols*, Humana Press, New York, 53
- Ebadi, M., 2007, *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine*, 2nd Edition, CRC Pres, North Dakota, 477-479
- Gusmira, S., 2012, Evaluasi Penggunaan Antihipertensi Konvensional Bahan Alam pada Pasien Hipertensi Di Puskesmas Wilayah Depok, *Makara Kesehatan*, **16**, 77-83
- Hernani, Winarti, C., dan Marwati, T., 2009, Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Belimbing Wuluh terhadap Penurunan Tekanan Darah Hewan Uji, *J. Pascapanen*, **6**, 54-61
- Nafrialdi, 2007, Antihipertensi dalam Ganiswara, S.G., *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Penerbit Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 341-360
- Nugroho, A. E., 2012, *Farmakologi Obat-Obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*, Pustaka Pelajar, Jakarta, 103-116
- Rahajeng, E., dan Tuminah, S., 2009, Prevalensi Hipertensi dan

- Determinannya di Indonesia, *Artikel Penelitian IDI*, **59**, 580-587
- Wijayanti, A. R., 2012, Uji Efek Antihipertensi Ekstrak Etanol 70% Buah Oyong (*Luffa acutangula* (L.) Roxb.) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Natrium Klorida, *Skripsi*, Universitas Indonesia, Depok
- Yulianti, S., dan Maloedyn, S., 2006, 30 *Ramuan Penakluk Hipertensi*, Edisi I, Agromedia Pustaka, Jakarta, 77-91
- Yuskha, F., 2008, Potensi Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai Alternatif Sediaan Diuretika Alami, *Skripsi*, Institut Pertanian Bogor, Bogor