

UJI AKTIVITAS VASODILATASI EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG KETAPANG (*Terminalia catappa* Linn) PADA AORTA TIKUS WISTAR PUTIH

Andi Rafika Atika^{1*}, Sjarif Ismail², Siti Khotimah³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

²Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

³Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

*)Email Korespondensi: andirafikaaa@gmail.com

Abstract: Vasodilation Activity Test of Ethanol Extract of Ketapang Bark (*Terminalia catappa* Linn) in Wistar White Rat Aorta. The prevalence of hypertension in Indonesia and the world continues to increase. Hypertension requires long-term treatment with conventional drugs, but conventional drugs have the disadvantage that they can cause various side effects. To overcome this problem, people use natural medicine as an alternative treatment but research on antihypertensive drugs made from natural ingredients, especially vasodilators, is still limited so that exploration that grow around us. One of the plants that has potential as a natural medicinal plant is ketapang (*Terminalia catappa* Linn) stem bark. However, in Indonesia there is no research related to ketapang bark as a vasodilator. To assess whether ethanol extract of ketapang bark has vasodilatory activity on the aorta of white wistar rats. The vasodilatory activity was tested by the isolated aorta bioassay method which was precontracted with phenylephrine. This study used two test groups, namely the control group and the group of ethanol extract of *Terminalia catappa* stem bark (KBTC). Both were inserted into a chamber containing endothelialized rat aorta with log concentrations of -2, -1.5, -1, -0.5, 0 and 0.5 cumulatively. The results of the isolated aorta bioassay test showed that there was vasodilatory activity at a log concentration of -1.0 decreasing the percent of aortic tone by 22.5%, while at high concentration logs only caused a weak vasodilatory effect, namely at a log concentration of 0.5 causing a percent decrease in aortic tone of only -6.2%. The conclusion of this study is that there is vasodilating activity of KBTC ethanol extract on the aorta of white Wistar rats.

Keywords : Herbs Plant, Isolated Aorta Bioassay, Vasodilation

Abstrak: Uji Aktivitas Vasodilatasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Ketapang (*Terminalia catappa* Linn) pada Aorta Tikus Wistar Putih. Prevalensi hipertensi di Indonesia dan dunia terus meningkat. Hipertensi memerlukan pengobatan jangka panjang dengan obat-obatan konvensional, namun obat konvensional memiliki kelemahan yaitu dapat menimbulkan berbagai efek samping. Untuk mengatasi permasalahan ini maka masyarakat menggunakan obat bahan alam sebagai alternatif pengobatan lainnya. tetapi penelitian mengenai obat antihipertensi berbahan alam terutama vasodilator masih terbatas sehingga diperlukan eksplorasi. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat bahan alam yaitu kulit batang ketapang (*Terminalia catappa* Linn). Namun di Indonesia belum ada penelitian terkait kulit batang ketapang sebagai vasodilator. Untuk menilai apakah ekstrak etanol kulit batang ketapang memiliki aktivitas vasodilatasi. Aktivitas vasodilatasi aorta tikus wistar putih diuji dengan metode *isolated aorta bioassay* yang diprekontraksi dengan fenilefrin. Penelitian ini menggunakan dua kelompok uji, yaitu kelompok kontrol dan kelompok ekstrak etanol kulit batang *Terminalia catappa* (KBTC). Keduanya dimasukkan ke dalam chamber berisi aorta tikus dengan log konsentrasi -2, -1,5, -1, -0,5, 0 dan 0,5 secara kumulatif. Hasil uji *isolated aorta bioassay* didapatkan ada aktivitas vasodilatasi pada log konsentrasi -1,0 penurunan persen tonus aorta sebesar 22,5%, sedangkan pada log konsentrasi tinggi hanya menyebabkan efek

vasodilatasi lemah yaitu pada log konsentrasi 0,5 menyebabkan persen penurunan tonus aorta hanya -6,2%. Kesimpulan dari penelitian ini terdapat aktivitas vasodilatasi ekstrak etanol KBTC pada aorta tikus wistar putih.

Kata Kunci : Isolated Aorta, Tanaman Obat, Vasodilatasi

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama kematian di dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO) untuk saat ini diperkirakan prevalensi hipertensi secara global sekitar 22% dari total penduduk dunia. Diperkirakan ada 1 dari 5 orang perempuan dan 1 diantara 4 orang laki-laki di seluruh dunia terkena penyakit hipertensi (WHO, 2019). Di Indonesia prevalensi hipertensi mencapai 34,1% dan Kalimantan Timur berada di urutan ketiga dengan prevalensi 39,30% (Risksda, 2018).

Hipertensi tidak terkontrol dapat menyebabkan gangguan pada berbagai organ. Kondisi tekanan darah tinggi yang terus-menerus akan menyebabkan jantung bekerja lebih keras, sehingga kondisi ini akan mengakibatkan terjadinya kerusakan pada pembuluh darah, jantung, ginjal, dan otak serta dapat menjadi faktor risiko untuk penyakit lainnya. Untuk menghindari risiko tersebut hipertensi memerlukan pengobatan jangka panjang untuk mengontrol tekanan darah salah satunya dapat menggunakan obat-obatan antihipertensi yang bersifat vasodilator (Darussalam M, 2017). Namun salah satu kelemahan pengobatan hipertensi dengan obat konvensional jangka panjang diketahui dapat menimbulkan efek samping seperti proteinuria, konstipasi, hiperkalemia dan lain sebagainya (Pahlawan *et al.*, 2013).

Untuk mengatasi hal tersebut maka masyarakat menggunakan obat bahan alam sebagai alternatif pengobatan lainnya. Hal ini dikarenakan tanaman herbal memiliki keunggulan dalam pengobatan beragam penyakit dengan biaya yang ekonomis, ketersediaannya melimpah di sekitar lingkungan, kemudahan dalam proses pengolahan atau penyajian serta memiliki efek samping yang relatif kecil.

Sampai saat ini penelitian mengenai obat antihipertensi berbahan alam terutama vasodilator masih terbatas sehingga diperlukan eksplorasi obat antihipertensi yang baru dan banyak tumbuh di sekitar kita (Musfiqoh *et al.*, 2020).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat bahan alam yaitu kulit batang ketapang (*Terminalia catappa* L.). Pada kulit batang Ketapang mengandung berbagai metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tanin, terpenoid dan asam hidroksibenzoat (asam galat) (Sartinah *et al.*, 2020).

Flavonoid dan asam galat diketahui memiliki efek vasodilatasi (Fauziah & Syahmani, 2011). Pada *Terminalia* spesies lain yaitu *Terminalia bellerica* yang memiliki kandungan metabolit sekunder yang sama yaitu asam galat menunjukkan adanya efek vasodilatasi pada kulit batang (Khan & Gilani, 2008). *Terminalia catappa* L. sendiri berasal dari genus yang sama dengan *Terminalia bellerica* sehingga diduga *Terminalia catappa* L. juga memiliki efek vasodilatasi. Di Indonesia belum ada penelitian mengenai efek dari kulit batang *Terminalia catappa* L terhadap vasodilatasi. Berdasarkan latar belakang tersebut penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas vasodilatasi ekstrak etanol kulit batang ketapang (*Terminalia catappa* L.) pada aorta tikus putih.

METODE

Pada penelitian intervensi eksplorasi ini menggunakan rancangan *Posttest Only Control Group Design*. Di laksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dengan persetujuan kelayakan etik No.24/KEPK-FK/II/2024 dan dilakukan pada bulan Januari-Februari 2024.

Bahan

Kulit batang ketapang, etanol 96% *pharmaceutical grade*, aorta tikus wistar putih, ketamin, Dimetil Sulfoksida (DMSO), etanol absolut, metakolin, fenilefrin, HCL, larutan *Kreb's Henseleit*, dan gas karbogen (campuran 95% O₂ + 5% CO₂) (Fikriah *et al.*, 2021).

Alat

timbangan digital (Sartorius), oven (Mettler), saringan Buchner, kertas saring *Whatmann*, *rotary evaporator model RV06-MLI-B* (IKA), pompa vakum, shaker orbital, botol untuk maserasi, gelas beaker, gelas ukur, toples kecil, pH-meter, termometer digital, syringe 5 dan 20 ml, gunting jaringan, pinset, cawan petri, mikropipet, *isolated organ bath* (Ugo basile), *isometric force transducer* (Ugo basile), *octal bridge amplifier* (AD instrument), *recorder PowerLab/16SP (AD Instrument)*, *Chart ver. 5 for Windows (AD Instrument)*, *Chart reader ver. 8 for Windows (AD Instrument)*, *SigmaPlot for Windows ver. 12 (Systat Software Inc)* (Fikriah *et al.*, 2021).

Prosedur

1. Ekstraksi kulit batang *Terminalia catappa* Linn

Simplisia sebanyak 500 g dimasukkan ke dalam botol kaca warna gelap yang tertutup, kemudian direndam etanol 96% sebanyak hingga seluruh bagian kulit batang terendam. Maserasi dilakukan selama 5 hari dan dilakukan pengocokkan setiap hari (Fikriah *et al.*, 2021). Hasil dari maserasi dilakukan pemekatan menggunakan *rotary vakum evaporator* pada suhu 50°C sehingga diperoleh ekstrak pekat. Semakin tinggi nilai rendemen ekstrak maka semakin tinggi kandungan zat yang tertarik pada suatu bahan baku (Senduk *et al.*, 2020). Ekstrak kental yang diperoleh dari proses ekstraksi etanol kulit batang ketapang sebanyak 166,21 gram dan rendemen yang diperoleh adalah 23,74%.

2. *Isolated Aorta Bioassay*

Siapkan larutan *Kreb's Henseleit* Untuk mempertahankan kondisi aorta di luar tubuh, larutan *Kreb's-Henseleit* dibuat dengan menggunakan glukosa dan beberapa garam, yaitu NaCl, KCl, CaCl₂, MgSO₄, dan NaHCO₃. Larutan ini harus dipertahankan pada pH 7.4 dan suhu 37°C, kemudian diaserasi menggunakan gas karbogen (Ismail *et al.*, 2013). Langkah awal persiapan adalah dengan pengambilan aorta dan anastesi tikus menggunakan ketamin. Tikus dieuthanasia secara fisik dilakukan dengan cara diskolasi servikal setelah tertidur dalam. Setelah itu, dinding perut tikus dibuka dengan gunting dari bagian abdomen hingga torakal dan sampai ke leher. Pengangkatan seluruh aorta dimulai dari bagian inferior diafragma hingga pangkal aorta, dilakukan secara hati-hati agar tidak merusak endotel. Aorta yang telah diambil dimasukkan ke dalam cawan petri yang sudah diisi dengan larutan *Kreb's-Henseleit*. Kemudian jaringan ikat aorta dibersihkan dan aorta dipotong melintang dengan ukuran sekitar 3 mm (Ismail *et al.*, 2017).

Cincin aorta yang telah dipotong, dikaitkan ke *tissue holder* pada salah satu sisi aorta. Pada sisi yang berlawanan, dikaitkan ke *tissue holder* yang dihubungkan dengan *isometric force transducer* yang telah disambungkan ke *octal bridge amplifier* dan komputer yang telah terinstal *Chart ver. 5*. Selanjutnya, aorta dimasukkan ke dalam chamber yang telah terisi 10 mL larutan *Kreb's-Henseleit* 37°C dan dialiri gas karbogen. Larutan *Kreb's-Henseleit* diganti setiap 15 menit dan aorta dibiarkan ekuilibrasi selama 90 menit hingga tonus menjadi stabil. Setelah ekuilibrasi, uji respons kontraksi aorta dengan larutan fenilefrin dan uji integritas endotel dengan larutan metakolin (Ismail & Yuniati, 2016).

Jika setelah diprekontraksi dengan larutan fenilefrin tonus aorta meningkat hingga mencapai puncak dan dipertahankan mendatar pada detik 1000 di grafik komputer, artinya uji respons kontraksi aorta baik. Kemudian

jika setelah pemberian metakolin terjadi respons penurunan tonus aorta, artinya aorta yang digunakan memiliki endotel. Lalu aorta dibilas dengan larutan *Kreb's-Henseleit* beberapa kali setiap 10 menit. Setelah kembali ke tonus basal, aorta siap untuk diuji respon vasodilasinya (Ismail & Yuniati, 2016).

Setelah aorta dipersiapkan, aorta diuji respons tonusnya terhadap KBTC dengan memberikan konsentrasi KBTC secara kumulatif pada chamber yang berisi aorta. Konsentrasi KBTC ini dimulai dari, log -2, -1,5, -1, -0,5, 0, dan 0,5.

Aorta diprekontraksi dengan fenilefrin hingga mencapai tonus maksimum, lalu diberi enam konsentrasi KBTC secara kumulatif. Untuk kelompok Kontrol, konsentrasi pelarut ekstrak yang digunakan sama dengan kelompok KBTC, dan pengulangan dilakukan sebanyak enam kali. Hasilnya ditunjukkan dalam persen tonus aorta. Jika persen tonus aorta negatif, artinya terdapat aktivitas dilatasi aorta (Ismail & Yuniati, 2016). Nilai persen tonus aorta dapat dihitung dengan:

$$\% \text{Tonus aorta} = \frac{\text{Tonus akhir KBTC} - \text{Tonus maksimal PE}}{\text{Tonus maksimal PE}} \times 100\%$$

Keterangan: % Tonus aorta didapat dari selisih antara tonus aorta akhir setelah pemberian KBTC dengan tonus maksimal kontraksi fenilefrin dibagi dengan tonus maksimal kontraksi fenilefrin dan dikali 100%. Data disajikan dalam bentuk mean \pm SE. Uji statistik dengan menggunakan *oneway anova* untuk kelompok kontrol dan ekstrak lalu dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* pada setiap konsentrasi.

Hasil uji statistik berbeda bermakna jika nilai $p < 0,05$.

HASIL

Simplisia kulit batang *Terminalia catappa* di ekstraksi secara maserasi lalu ekstrak dipekatkan dengan *vacum rotary evaporator* sehingga didapatkan ekstrak etanol kulit batang *Terminalia catappa* (KBTC) sebanyak 166,21 gram atau rendemen sebesar 23,74%.

Tabel 1. Hasil Uji Ekstrak Etanol KBTC Dan Kontrol Pada Aorta Tikus Berendotel

Kelompok Kontrol				Kelompok Ekstrak				P
Log Konsentrasi (mg/ml)	Mean	\pm SE		Log Konsentrasi (mg/ml)	Mean	\pm SE		
-2,0	0,0	\pm 0,0		-2,0	-5,9	\pm 1,9	0,015*	
-1,5	0,0	\pm 0,0		-1,5	-14,7	\pm 2,2	0,002*	
-1,0	-0,5	\pm 0,5		-1,0	-22,5	\pm 3,8	0,002*	
-0,5	-0,5	\pm 0,5		-0,5	-16,7	\pm 2,8	0,002*	
0,0	-0,5	\pm 0,5		0,0	-11,4	\pm 3,9	0,065*	
0,5	-0,5	\pm 0,5		0,5	-6,2	\pm 1,7	0,015*	

Hasil dari pengujian aorta tikus berendotel yang diintervensi kelompok kontrol dan kelompok ekstrak etanol KBTC berdasarkan data yang diperoleh seperti yang tampak pada tabel terdapat perbedaan yang cukup

signifikan antara kelompok kontrol dan ekstrak etanol KBTC. Tidak terdapat perubahan tonus aorta yang signifikan setelah pemberian kontrol dengan berbagai konsentrasi mulai dari konsentrasi rendah maupun tinggi.

Sementara itu, pada pemberian ekstrak etanol KBTC secara kumulatif terlihat pada konsentrasi rendah yakni log konsentrasi -2,0, -1,5 dan -1,0 terjadi vasodilatasi kuat sedangkan pada konsentrasi tinggi yakni log konsentrasi -0,5, 0,0 dan 0,5 terjadi vasodilatasi lemah. Efek vasodilatasi paling kuat terdapat pada log konsentrasi -1,0 mg/ml dimana didapatkan penurunan tonus aorta sebesar -22,5%.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian terhadap kulit batang Terminalia catappa didapatkan kandungan metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, tanin, dan terpenoid (Sartinah et al., 2020). dan pada penelitian Fauziah & Syahmani (2011) Terminalia catappa juga mengandung metabolit sekunder golongan asam fenolat yang merupakan turunan dari polifenol. Hasil Ekstrak kental yang diperoleh dari proses ekstraksi etanol kulit batang ketapang sebanyak 166,21 gram dan rendemen yang diperoleh adalah 23,74%. Setelah maserasi dilakukan pemekatan menggunakan rotary vakum evaporator pada suhu 50°C sehingga diperoleh ekstrak pekat. Proses evaporasi bertujuan untuk menghilangkan pelarutnya. Prinsip kerja dari rotary evaporator adalah untuk menguapkan pelarut ekstraksi dan hanya meninggalkan senyawa hasil diekstraksi yang disebut ekstrak. Penelitian ini menggunakan suhu 50°C untuk menguapkan pelarut ekstrak (Reo et al., 2017).

Subjek penelitian yang digunakan adalah tikus wistar putih jantan. Penggunaan tikus putih sebagai hewan uji karena telah dikenal sebagai model hewan percobaan yang baik, mudah ditangani, dapat diperoleh dalam jumlah besar, dan memberi hasil nilai ulangan yang dapat dipercaya Tikus yang digunakan berjenis kelamin jantan karena tikus jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh siklus estrus, hormon esterogen, dan kehamilan. Tikus putih jantan juga memiliki kecepatan metabolisme obat

yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina (Lahamendu et al., 2019).

Penelitian ini dilakukan secara in vitro dengan menggunakan metode isolated aorta bioassay. Metode ini merupakan metode standar untuk mengetahui respon atau efek suatu agen yang bekerja langsung pada target organ atau reseptor tanpa ada pengaruh farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi). Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan respon perubahan pada persen tonus aorta dengan endotel merupakan pengaruh dari pemberian ekstrak etanol KBTC. Untuk semua perubahan tonus pada akibat pemberian suatu agen diamplifikasi oleh transducer, PowerLab16SP dan Octal bridge ampifier, lalu divisualisasi dengan software Chart ver. 5 sehingga peningkatan maupun penurunan tonus dapat ditampilkan dalam bentuk grafik (Ismail & Yuniati, 2016).

Pada pemberian berbagai konsentrasi kontrol secara kumulatif tidak terdapat penurunan tonus aorta yang signifikan. Pada log konsentrasi kontrol 0,5 mg/ml terjadi penurunan sebesar -0,5%. Hal ini menandakan pelarut kontrol tidak terlalu berpengaruh dalam menimbulkan persen penurunan tonus aorta, hasil uji statistik dengan one way anova menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna. Sedangkan, untuk pemberian berbagai log konsentrasi ekstrak etanol KBTC secara kumulatif dapat menyebabkan penurunan tonus aorta dengan log konsentrasi rendah dengan efek terkuat ada pada log konsentrasi -1,0 penurunan persen tonus aorta sebesar 22,5% , sedangkan pada log konsentrasi tinggi hanya menyebabkan efek vasodilatasi lemah yaitu pada log konsentrasi 0,5 menyebabkan persen penurunan tonus aorta hanya -6,2%. Hasil uji statistik dengan *One way anova* berbeda bermakna pada beberapa konsentrasi setelah dilanjutkan dengan uji Tukey (Ismail & Yuniati, 2016).

Data pada kontrol dan ekstrak diatas pada pengujian *bioassay* mempertegas bahwa ada hubungan

konsentrasi dengan efek. Hal ini berarti larutan ekstrak memiliki aktivitas secara farmakologik pada isolated aorta bioassay, dimana pada ekstrak etanol KBTC aktivitasnya lebih kuat dibandingkan dengan kontrol.

Adanya aktivitas vasodilatasi kuat pada log konsentrasi rendah pada aorta tikus putih wistar setelah pemberian ekstrak etanol KBTC disebabkan kulit batang *Terminalia catappa* memiliki kandungan asam galat yang telah diteliti memiliki aktivitas vasodilatasi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Akbari (2020) Asam galat memiliki aktivitas vasodilatasi dimana ia bekerja dengan meningkatkan produksi NO dengan mengaktifkan enzim NOS pada endotel. Selain itu, asam galat juga dapat mengurangi regulasi angiotensin, termasuk reseptor dan enzimnya.

Pada pemberian log konsentrasi tinggi terjadi vasodilatasi lemah diduga karena kandungan metabolit sekunder lainnya yakni tanin yang telah diteliti memiliki efek vasokonstriksi. Berdasarkan penelitian Putri (2022) Tanin mempercepat pelepasan protein dari sel sehingga merangsang sintesis tromboksan A2 yang dapat mengaktifkan berbagai jalur kimia yang akhirnya meningkatkan kalsium intraseluler.

Pada penelitian *isolated aorta* dengan endotel secara bioassay telah dibuktikan bahwa ekstrak etanol KBTC dapat menimbulkan penurunan persen tonus aorta jika dibandingkan dengan kontrol. Konsentrasi ekstrak yang diberikan juga berperan penting dengan peningkatan persen tonus aorta. Adanya perbedaan respon vasodilatasi pada log konsentrasi rendah dan tinggi diduga karena ekstrak etanol KBTC memiliki beragam kandungan metabolit sekunder. Diduga pada pemberian log konsentrasi rendah, isolat yang memiliki efek vasodilatasi sudah mencapai dosis maksimal. Sedangkan, isolat yang memiliki efek vasokonstriksi belum mencapai dosis maksimal oleh karena itu terjadi efek vasodilatasi kuat. Sedangkan, pada pemberian log konsenstrasi tinggi terjadi peningkatan

tonus aorta diduga karena isolat yang memiliki efek vasokonstriksi baru mencapai dosis maksimal sehingga isolat yang memiliki efek vasodilatasi terkalahkan, karena hal tersebut terjadi efek vasodilatasi lemah. Kelemahan penelitian ini adalah hanya membuktikan aktivitas vasodilatasi ekstrak etanol KBTC pada aorta tikus berendotel dan tidak dilakukan pengujian keberadaan metabolit sekunder yang ada pada kulit batang ketapang sehingga tidak bisa menjelaskan mekanisme penurunan tonus aorta disebabkan oleh isolat asam galat atau faktor lain. Terkait hal tersebut maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN

Terdapat aktivitas vasodilatasi ekstrak etanol kulit batang ketapang (*Terminalia catappa* Linn) pada aorta tikus wistar putih.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbari, G. (2020). Molecular Mechanisms Underlying Gallic Effects Against Cardiovascular Diseases: An Update Review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10(1), 11-23
- Darussalam M, W. A. (2017). Faktor Yang Berhubungan dengan Pasien Hipertensi Tidak Terkontrol Di Puskesmas. *Jurnal Keperawatan Klinis Dan Komunitas*, 1(0274), 72-80.
- Fauziah, S., & Syahmani. (2011). Potensi Antioksidan Kulit Batang Tumbuhan Ketapang (*Terminalia Catappa* Linn.). *Quantum, Jurnal Inovasi Pendidikan Sains*, s, Vol.2,(1), hlm. 69-80.
- Fikriah, I., Ismail, S., & Kosala, K. (2021). In vitro evaluation of the vasodilatory activity of ethanol extracts of *Eleutherine bulbosa* bulbs and leaves. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(5), 135-140. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.110518>
- Ismail, S., & Ali, M. M. (2013). Efek

- Suplemen L-Arginin Subakut Peroral pada Kontraksi Aorta Tikus Diabetes. *The Journal of Experimental Life Sciences*, 3(2), 54–64.
<https://doi.org/10.21776/ub.jels.2013.003.02.02>
- Ismail, S., Kosala, K., Fikriah, I., & Magdaleni, A. R. (2017). Mechanism Of Vasorelaxation Induced By Coptosapelta flavescensSTEMS EXTRACT IN RAT THORACIC AORTA. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 4(2), 98–102.
<https://doi.org/10.25026/jtpc.v4i2.146>
- Ismail, S., & Yuniati, Y. (2016). Aktivitas Vasodilatasi Pembuluh Darah secara in vitro dan Uji Toksisitas Akut Minuman Fungsional Herbal Kaltim. *Journal Of Tropical Pharmacy And Chemistry*, 3(3), 197–201.
<https://doi.org/10.25026/jtpc.v3i3.107>
- Khan, A. U., & Gilani, A. H. (2008). Pharmacodynamic evaluation of Terminalia bellerica for its antihypertensive effect. *Journal of Food and Drug Analysis*, 16(3), 6–14.
<https://doi.org/10.38212/2224-6614.2355>
- Lahamendu, B., Bodhi, W., & Siampa, J. P. (2019). Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Putih (Zingiber Officinale Rosc.Var. Amarum) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus Norvegicus). *Pharmacon*, 8(4), 927.
<https://doi.org/10.35799/Pha.8.2019.29372>
- Musfiqoh, F., Tivani, I., & Putri, A. R. (2020). Gambaran Pemanfaatan Tanaman Obat Keluarga (Toga) Dalam Swamedikasi Ibu Rumah Tanggadi Rt 08 Rw 02 Kelurahan Adiwerna Kabupaten Tegal. *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 1–6.
- Pahlawan, M. K., Astri, Y., & Saleh, I. (2013). Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi di Bagian Rawat Jalan RS Muhammadiyah Palembang Periode Juli 2011–Juni 2012. *Syifa' MEDIKA: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(1), 22.
<https://doi.org/10.32502/sm.v4i1.1415>
- Reo, A. R., Berhimpon, S., & Montolalu, R. (2017). Secondary Metaboliti of Gorgonia, Paramuricea clavata. *Jurnal Ilmiah Platax*, 5(1), 42.
<https://doi.org/10.35800/jip.5.1.2017.14971>
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Jakarta: Kemenkes; 2018
- Sartinah, A., Yamin, Y., Arba, M., Akib, N. I., Adjeng, A. N. T., Nurhasana, N., & Pascayantri, A. (2020). Uji Toksisitas Akut Ekstrak dan Fraksi Kulit Batang Ketapang Laut (Terminalia Catappa L.) Menggunakan Metode BSLT. *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 6(1), 42.
<https://doi.org/10.33772/pharmauho.v6i1.11430>
- Senduk, T. W., Montolalu, L. A. D. Y., & Dotulong, V. (2020). RENDEMEN EKSTRAK AIR REBUSAN DAUN TUA MANGROVE Sonneratia alba (The rendement of boiled water extract of mature leaves of mangrove Sonneratia alba). *Jurnal Perikanan Dan Kelautan Tropis*, 11(1), 9.
- Putri Septiani, T., Rais Khasanah, H., Irnamera, D., Farizal, J., & Pudiarifanti, N. (2022). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Rambutan (Nephelium lappaceum) Sebagai Hemostasis Terhadap Luka Potong Pada Mencit Jantan Galur Swiss-Webster. *Journal Pharmacopoeia*, 1(2), 95–105.
- Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Jakarta: Kemenkes; 2018
- World Health Organization. Hypertension : Key Facts [Internet]. 2019.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>