

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP
PARAMETER TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR
JANTAN ARTRITIS YANG DIINDUKSI
Complete Freund's Adjuvant (CFA)**

SKRIPSI



Oleh :

NURUL ASYANA

03613120

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

2007

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP
PARAMETER TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR
JANTAN ARTRITIS YANG DIINDUKSI
Complete Freund's Adjuvant (CFA)**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm)**

**Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta**



Oleh :

NURUL ASYANA

03613120

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

2007

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP
PARAMETER TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR
JANTAN ARTRITIS YANG DIINDUKSI
Complete Freund's Adjuvant (CFA)**

Yang diajukan oleh:

NURUL ASYANA

03613120

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama



Prof.Drh.Kurniasih,MVSc.,Ph.D

Pembimbing Pendamping



Farida Hayati, MSc., Apt

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP PARAMETER TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR JANTAN ARTRITIS YANG DIINDUKSI *Complete Freund's Adjuvant* (CFA)

oleh:

NURUL ASYANA

03613046

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 27 Oktober 2007

Ketua Penguji,



Prof. Drh. Kurniasih, MVSc., PhD

Anggota penguji,



Farida Hayati, MSL, Apt

Anggota penguji,

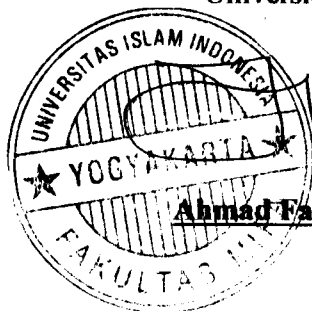


Dr. Zullies Ikawati, Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Ahmad Fauzy, SSi, MSi, PhD

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Yogyakarta, November 2007

Nurul Asyana

HALAMAN PERSEMBAHAN

Puji syukur alhamdulillah yang tak terhingga kepada Rabbku, Allah Swt, atas ridho-Nya Tugas Akhir ini dapat terselesaikan. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada uswah kita, Nabi Muhammad Saw, beserta keluarganya, para shahabatnya, dan seluruh umat islam yang mengikuti sunnahnya.

Kupersembahkan karya kecilku ini untuk :

- ✚ **Allah Swt yang menguasai diri ini, dimana semua ciptaanNya adalah milikNya**
- ✚ **Kedua orangtuaku, yang telah membimbingku dengan penuh kasih sayang, pengorbanan yang tak berujung serta doa yang tiada henti di setiap sujudmu.**
- ✚ **Kakak-kakakku alifuddin, nurcholis, mahsun, ali fathoni dan adekku nia, ana sangat sayang kalian semua.. maaf ya ana selalu ngrepotin kalian, terlebih sama mas nur dan mas sun..ana selalu ngrepotin kalian, terima kasih banyak atas bantuannya, dorongan dan motivasi serta doanya. Semoga kita senantiasa bisa rukun, saling mengingatkan dalam kebaikan dan takwa.**
- ✚ **FTIers: Mbak nurul, dina, frefti, novi. Juga mb niken, mbak arika, mb lia. Makasih yaa atas ilmu, taujih dan kebersamaan yang telah diberikan.**
- ✚ **Mbak dian ma'arifah.., ana belajar banyak hal dari mb, ana bersyukur kepada Allah telah dipertemukan dengan seorang muslimah sejati seperti mb, semoga Allah senantiasa menjaga dan memberikan kemudahan pada mb sekeluarga. Ka' Tia ..makasih juga ya atas saran dan nasehatnya. Semoga kalian berdua bisa tetap kompak, menjadi dokter sholihat dan bermanfaat bagi umat seperti yang kalian cita-citakan..**
- ✚ **Temen –temen kos MM (ka shrahly, mb diah, mb neva, mb djien, mb maya, asti, anggit.. makasih numpang ngeprintnya yaa..., aida, novi, ita, nurul, tika) makasih ya semuanya atas kebersamaan, semangat dan dukungan kalian semua.**
- ✚ **Temen-temen seperjuangan penelitian (tantri, lisa, lutfi, eka,) makasih ya atas kerjasama dan bantuannya..**

- ✚ Teman-teman Jamaah Al Ghuroba dan alumninya, semuanya aja makasih ya,afwan ana belum bisa memberikan yang terbaik buat JAG,tetep semangat dalam dakwah ya..
- ✚ Temen-temen Atrophy seangkatan 2003, tetep semangat...!!
- ✚ Sahabat-ku dini,mita, dina, erna, novi,frefti, anggit, ,makasih ya atas bantuanny n semangatnya.
- ✚ Temen –temen KKN SL-40 angkatan ke-34 (yanti,nela,rani,mb dewi,tari,julius,anto,ade,andri,yoza,dimas, bayu,mas hans) makasih semuany..atas kerjasamanya selama kkn di ceper, moga tali silaturrahim kita tetap terjaga.



KATA PENGANTAR

Bimillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Puji syukur Alhamdulillah penulis dipanjatkan kehadirat ALLAH SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayahNya sehingga skripsi yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP PARAMETER TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR JANTAN ARTRITIS YANG DIINDUKSI *Complete Freund's Adjuvant* (CFA)”**. dapat diselesaikan.

Skripsi ini disusun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program SI dan mencapai gelar kesarjanaan pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia.

Dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, disampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

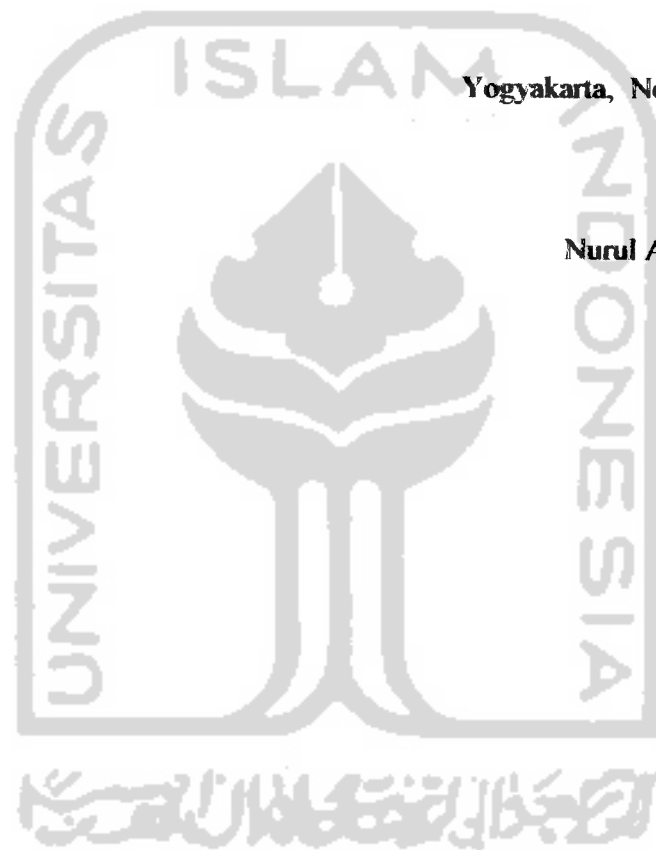
1. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.
2. Bapak Endang Darmawan, Msi., Apt yang telah banyak memberikan bimbingan.
3. Ibu Prof.Drh.Kurniasih MVSc.,PhD selaku Pembimbing Utama serta Ibu Farida Hayati, MSi.,Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan.
4. Ibu Dr Zullies Ikawati, Apt selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun.
5. Segenap Dosen Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah membimbing dan memberikan ilmunya selama ini.
6. Bapak Yuli dari Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada yang telah banyak membantu selama proses penelitian berlangsung.

7. Seluruh Staf Laboratorium Terpadu Universitas Islam Indonesia yang telah banyak membantu selama proses penelitian berlangsung.

Mudah-mudahan skripsi yang disusun dapat menambah pengetahuan dan berguna bagi semua walaupun dengan berbagai keterbatasan dan kekurangan.

Alhamdulillahirrabbi'l'amin

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.



Yogyakarta, November 2007

Nurul Asyana

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
 BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	6
 BAB II STUDI PUSTAKA	
A. Rematik Arthritis	
1. Deskripsi Rematik arthritis.....	7
2. Tekanan darah.....	8
3. <i>Complete Freund's Adjuvant</i> (CFA).....	11
4. Nyeri.....	12
5. Radang/inflamasi.....	12
6. Natrium diklofenak.....	13
7. Tanaman Rambutan.....	14
8. Saponin dan tanin.....	15
B. Landasan Teori.....	16
C. Hipotesis.....	17

BAB III METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat.....	18
B. Cara Penelitian.....	18
1. Determinasi Tanaman Rambutan.....	18
2. Pengumpulan Tanaman Rambutan dan Ekstraksi.....	19
3. Pembuatan Ekstrak Daun Rambutan dalam berbagai dosis.....	20
4. Pembuatan Larutan Na CMC 0,1%.....	20
5. Induksi Arthritis.....	20
C. Analisis Hasil.....	22

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pengaruh pemberian <i>Complete Freund's Adjuvan</i> (CFA) terhadap persentase perubahan nilai tekanan darah hari ke 0-17.....	26
B. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun rambutan terhadap persentase perubahan nilai tekanan darah hari ke 17-30.....	28

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan.....	32
B. Saran.....	32

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema terjadinya manifestasi peningkatan tekanan darah akibat inflamasi dan proses imunologik.....	25
Gambar 2. Grafik nilai tekanan darah sistolik rata-rata (Hari ke-0,17,30).....	26
Gambar 3. Skema Sistem Renin Angiotensin-Aldosteron.....	30



DAFTAR TABEL

Tabel I. Data rata-rata nilai tekanan darah sistolik tikus wistar jantan pada semua kelompok uji.....	24
Tabel II. Persentase perubahan tekanan darah tikus wistar jantan hari 0-17 tikus pada semua kelompok uji.....	27
Tabel III. Matrix Signifikansi Peningkatan Tekanan darah tikus wistar jantan hari 17 pada semua kelompok uji dibandingkan tekanan darah basal (hari ke-0 ($p < 0,05$)).....	27
Tabel IV. Persentase perubahan tekanan darah tikus hari 17-30 tiap kelompok uji dibandingkan dengan kontrol negatif.....	28
Tabel V. Matrix Signifikasi Perubahan Tekanan Darah tikus Wistar jantan semua kelompok pada hari 17-30 ($p < 0,05$).....	29



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat keterangan determinasi.....	38
Lampiran 2. Perhitungan dosis ekstrak dan pembuatannya.....	39
Lampiran 3. Perhitungan dosis larutan stok Na diklofenak dan pembuatannya....	40
Lampiran 4. Data tekanan darah (mm Hg) tikus perlakuan.....	41
Lampiran 5. Analisis statistik hari ke-0, 17, 30.....	42
Lampiran 6. Foto alat pengukur tekanan darah (Sphygmomanometer).....	60



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
RAMBUTAN (*Nephelium lappaceum* L.) TERHADAP
PARAMETER TEKANAN DARAH PADA TIKUS WISTAR
JANTAN ARTRITIS YANG DIINDUKSI
Complete Freund's Adjuvant (CFA)**

INTISARI

Rematik artritis adalah penyakit imun yang ditandai oleh peradangan, nyeri sendi dan kekakuan. Rambutan adalah tanaman yang berkhasiat obat. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun rambutan pada tikus jantan artritis yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) terhadap parameter tekanan darah. Sebanyak tiga puluh ekor tikus jantan galur wistar, berat 200-250 gram, dibagi menjadi 6 kelompok (N = 5) dan diberi makan dan minum standar *ad libitum*. Kelompok I (kelompok kontrol normal): tanpa perlakuan. Kelompok II (kelompok kontrol negatif), diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) 0,1 ml, dibiarkan selama 30 hari. Kelompok III (kelompok kontrol positif), diinduksi CFA 0,1 ml, pada hari ke-17 sampai hari ke-30 sesudah induksi diberi natrium diklofenak dosis 0,9mg/200 gram Berat Badan (gBB) peroral (po). Kelompok IV, V, dan VI diinduksi CFA 0,1 ml, pada hari ke-17 sampai hari ke-30 sesudah induksi diberi ekstrak etanol daun rambutan masing-masing dengan dosis 100mg/kilo gram Berat Badan (kgBB) po, 150mg/kgBB po, dan 200mg/kgBB po. Parameter tekanan darah diukur pada saat sebelum diinduksi CFA, hari ke-17 dan hari ke-30 sesudah induksi. Tekanan darah pada hari ke-17 meningkat namun masih dalam range normal. Data diolah secara statistik dengan metode ANAVA $p < 0,05$. Hasil yang diperoleh dalam penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun rambutan mampu menurunkan tekanan darah secara signifikan pada tikus artritis yang diinduksi CFA dengan dosis 200mg/kgBB sebagai dosis optimumnya, sedangkan natrium diklofenak mempunyai persentase penurunan tekanan darah yang lebih baik daripada ekstrak etanol daun rambutan.

Kata kunci : Rematik artritis, ekstrak daun rambutan, *Nephelium lappaceum* L., tekanan darah, *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).

**THE INFLUENCE OF ETHANOL EXTRACT OF RAMBUTAN'S LEAF
(*Nephelium lappaceum* L.) SUPPLY TO BLOOD PRESSURE'S PARAMETER
IN WISTAR MALE RATS WITH *Complete Freund's Adjuvant* (CFA)
INDUCTION.**

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease which characterized by inflammation, joint pain, and fatigue. *Nephelium lappaceum* L. is plant as medicine herbal. Thereby this research was done to study the effect of ethanol extract of rambutan's leaf to parameter blood pressure of rheumatoid arthritis case in rat. Thirthy wistar male rats, 200-250 gram, divided into, 6 (N=5) groups and they were given normal food and drink *ad libitum*. The first group as a normal group. The second group as a negative group induced by *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) 0.1 ml, leaved until 30 days. The third group as a negative control group induced by CFA 0.1 ml, at day 17 until at day 30 after induction they were treated with sodium diclofenac 0,9mg/200gram Body Weight (g BW) by orally. The fourth, fifth, and sixth groups induced by CFA 0.1 ml, and then at day 17 they were treated with extract of rambutan's leaf until day 30. Extract of rambutan's leave was given orally with doses at 100mg extract/kilogram Body Weight (kg BW), 150mg extract/kg BW, and 200mg extract/kg BW respectively. Blood pressure parameter was measured at before induced CFA, at day 17, and day 30 after induction. Blood pressure at day 17 was increased but still in normal range. The data was analyzed statistically with ANAVA method ($p < 0,05$). The result showed that extract of rambutan's leaf and sodium diclofenac reduced blood pressure significantly in arthritis case rat by CFA induced, and sodium diclofenac have better reduced percentage than extract of rambutan's leaf.

Keyword: *Rheumatoid Arthritis*, extract of rambutan's leaf, *Nephelium lappaceum* L., blood pressure, *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Di dunia, menurut perkiraan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), jumlah penderita rematik sekitar 335 juta jiwa-atau hampir 5 % dari total penduduk dunia yang berjumlah 6,3 miliar jiwa (data 2005) (Anonim, 2006a). Rematik artritis 2-3 kali lebih sering menyerang perempuan daripada laki-laki, namun perbandingan antar jenis kelamin bervariasi sesuai dengan usia (pada usia 30 tahun, perbandingan wanita : pria adalah 10:1, pada usia 65 tahun 1:1) (Davey, 2005).

Rematik artritis adalah penyakit akibat kekebalan alami tubuh yang menyerang diri sendiri atau autoimun. Penyebabnya masih belum diketahui dengan pasti dan masih terus diteliti di berbagai belahan dunia. Namun agen infeksi seperti virus, bakteri, dan jamur, kerap dicurigai sebagai pencetusnya (Anonim, 2007a). Sekitar 1 % orang dewasa menderita rematik artritis yang jelas, dan dilaporkan bahwa di Amerika Serikat setiap tahun timbul kira-kira 750 kasus baru per satu juta penduduk (Price & Wilson, 2005). Diperkirakan, prevalensi rematik artritis di Indonesia pada dewasa >18 tahun adalah sebesar 0,1-0,3 %, sementara pada anak-anak <18 tahun adalah 1/100.000. Meski pun prevalensinya rendah, tetapi penyakit ini sangat progresif dan paling sering menyebabkan kecacatan, disabilitas dan handicap (Anonim, 2006b).

Pengobatan untuk rematik artritis terbagi menjadi dua, yaitu menggunakan obat-obatan dan tindakan non-farmakologis. Obat-obatan tersebut misalnya penghilang nyeri dan radang. Sedang yang bersifat non-farmakologis meliputi tindakan perlindungan pada sendi, fisioterapi dan rehabilitasi, psikoterapi serta pembedahan. Ada beberapa obat yang digunakan untuk terapi rematik artritis. Antara lain Anti-inflamasi non-steroid (AINS) untuk mengurangi peradangan dan meredakan nyeri; Obat yang memodifikasi penyakit/*Disease Modifying AntiRheumatik Drugs*

(DMARDs) yang dapat mengurangi peradangan dan menghambat kerusakan sendi. Yang terbaru adalah pengembangan pemodifikasi respon biologik/*Biologic Response Modifiers* (BRMs) untuk pengobatan (Anonim, 2007a).

Farmakoterapi berawal dengan pemberian analgetika sederhana dan edukasi. Analgetik sederhana digunakan untuk pengobatan simptomatik. Pada kebanyakan penderita, pemberian analgetika sederhana belum mampu mengontrol rasa sakit akibat artritis. Anti-inflamasi non-steroid (AINS) ternyata efektif mengontrol rasa sakit akibat inflamasi rematik. Namun sediaan analgetik ini selalu memberikan efek samping yang kadangkala dapat berakibat fatal (Lelo *et al*, 2004). Efek samping obat anti-inflamasi non-steroid yaitu pada saluran pencernaan terjadi pembentukan ulkus dan pendarahan, selain itu terjadi gangguan ginjal dan retensi cairan. DMARDs terbukti pada uji klinis dapat memperlambat perkembangan penyakit erosi (yang menimbulkan deformitas), namun hanya memiliki dampak yang kecil terhadap morbiditas dan kecacatan jangka panjang (Davey, 2005). DMARDs merupakan obat yang sampai sekarang masih digunakan mengobati rematik, dan memiliki khasiat anti radang kuat.

Senyawa-senyawa ini tidak bekerja secara analgesik, maka biasanya di kombinasikan dengan AINS guna memperkuat efeknya. DMARDs dapat menyebabkan toksik bagi darah dan ginjal (Tjay & Rahardja, 2002). DMARDs yang banyak digunakan adalah methotrexat, sulfasalazin, leflunomid, dan BRMs seperti agen penghambat *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Efek samping dari metotreksat adalah hepatotoksisitas, diare, mual, mukositis, alopesia, mielosupresi, teratogenik. Sulfasalazin mempunyai efek samping mual, nyeri kepala, pusing, ruam, mielosupresi yang jarang dan hepatotoksisitas (Davey, 2005). Pasien yang menggunakan leflunomid dapat mengalami transiminitis (Anonim, 2006a). Infeksi adalah sumber potensi terjadinya efek sampingan serius pada pasien dengan rematik yang ditangani dengan agen anti TNF (Anonim, 2006c).

Adanya efek samping dari obat-obatan tersebut membuat adanya kecenderungan masyarakat untuk *back to nature*. Indonesia memiliki berbagai macam tumbuhan yang berpotensi sebagai tanaman obat namun masih banyak

tanaman obat yang belum digali dan dikembangkan kemanfaatannya. Tumbuhan rambutan banyak tumbuh di Indonesia dan merupakan salah satu tanaman obat. Seluruh bagian tanaman ini, dari akar sampai ke pucuk pohon dapat berkhasiat sebagai obat.

Menurut Dalimartha (2004), kulit buah digunakan untuk mengatasi disentri dan demam. Kulit kayu digunakan untuk mengatasi sariawan. Akar digunakan untuk mengatasi demam. Biji digunakan untuk mengatasi kencing manis (diabetes melitus). Daun rambutan mengandung tanin dan saponin, secara empiris di masyarakat digunakan untuk mengatasi diare dan menghitamkan rambut.

Lawrensia (2006) menyebutkan bahwa tanin yang terkandung dalam daun rambutan dalam jumlah yang tidak diketahui mempunyai aktivitas sebagai antioksidan. *Epigallocatechin-3-gallat* merupakan antioksidan yang mampu menghambat produksi prostaglandin E2 penyebab inflamasi pada penderita rematik artritis (Anonim, 2007b). Ekstrak biji anggur mengandung komponen tanin yang disebut *oligomeric proanthocyanidin* (OPCs), merupakan antioksidan yang membantu menetralkan radikal bebas pada sendi penderita rematik artritis yang dipercaya berkontribusi pada kerusakan sendi (Anonim, 2004).

Radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Di dalam penyakit inflamasi seperti rematik artritis, radikal bebas mungkin secara terus-menerus merusak jaringan (Mahajan & Tandon, 2004). Peningkatan stres oksidan dan disfungsi imun ditemukan pada rematik artritis, jadi suplemen antioksidan diperlukan untuk menghilangkan stres oksidatif dan memperbaiki fungsi imun (Baratawidjaja, 2006).

Penderita rematik artritis akan mengalami kelainan pada lapisan endotel pembuluh darah akibat adanya proses inflamasi dan respon imunologik (Pradana, 2007). *Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *Endothelial leucocyte adhesion molecule-1* (ELAM-1) merupakan biomarker disfungsi endotel, terdapat dalam jumlah yang lebih tinggi di dalam 74 pasien rematik artritis dibanding di dalam 80 kelompok kontrol individu sehat. Peredaran sitokin dapat merusak fungsi endotel secara langsung. IL-6 lebih

kuat dihubungkan dengan disfungsi endotel. IL-6 adalah suatu sitokin sirkulasi utama di dalam rematik artritis yang menginduksi respon tahap akut, produksi immunoglobulin oleh sel B dan perubahan neuroendokrin. IL-6 meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan merangsang makrofag untuk mengeluarkan monosit protein-1 kemotaktik (Dessein *et al*, 2005). Studi terbaru menunjukkan bahwa aterosklerosis subklinis dan ukuran fungsional penggantinya, seperti disfungsi endotel dan kekakuan arterial, juga lebih lazim/umum pada pasien rematik artritis (Quyyumi, 2006).

Dampak negatif radikal bebas terhadap membran sel khususnya sel endotel pembuluh darah akan meningkatkan ekspresi ICAM-1 dan adhesi lainnya seperti: *vascular monocyte adhesion associated protein-1* (VMAP-1); *platelet endothelial cell adhesion molecule-1* (PCAM); *vascular adhesion protein* (VAP); *endothelial leukocytes adhesion molecule-1* (ELAM-1) (Musthafa *et al*, 2001). Stres oksidatif yang berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*) terutama anion superoksida ini dapat bergabung dan menghancurkan peroksinitrat yang menghasilkan NO, sehingga terjadi efek negatif terhadap struktur dan fungsi pembuluh darah). Sel endotel yang merupakan lapisan terdalam dinding pembuluh darah, memiliki peran dalam pengaturan aliran darah ke suatu organ. Gangguan atau kerusakan fungsi endotel dapat berakibat terjadinya gangguan pada organ terkait. Misalnya pada hipertensi esensial, yang merupakan suatu keadaan terjadinya peningkatan tekanan darah. Kini, banyak ahli berpendapat bahwa hipertensi esensial antara lain disebabkan karena terjadinya gangguan fungsi endotel pembuluh darah (disfungsi endotel) (Selvinna, 2005).

Berdasarkan hal tersebut, diduga kejadian rematik artritis dapat berpengaruh terhadap tekanan darah. Selama ini belum pernah dilakukan penelitian pada ekstrak daun rambutan yang diberikan pada tikus yang diberi adjuvan penginduksi artritis terhadap parameter tekanan darah. Dalam rangka eksplorasi khasiat daun rambutan maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun rambutan terhadap parameter tekanan darah tikus artritis yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA).

B. Perumusan Masalah

Pada penderita rematik artritis telah ditemukan biomarker disfungsi endotel seperti VCAM-1, ICAM-1 dan ELAM-1 dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan kontrol individu sehat. Dalam proses inflamasi rematik artritis juga dilepaskan IL-1, IL-6, TNF serta radikal oksigen. Sitokin dapat merusak fungsi endotel secara langsung, terutama IL-6 yang merupakan sitokin yang paling kuat dihubungkan dengan disfungsi endotel. Selain itu dalam rematik artritis juga dihasilkan radikal bebas. Stres oksidatif yang berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*) terutama anion superoksida dapat bergabung dan menghancurkan peroksinitrat yang menghasilkan NO, sehingga terjadi efek negatif terhadap struktur dan fungsi pembuluh darah.

Adanya gangguan fungsi endotel pembuluh darah (disfungsi endotel), kekakuan arteri, ditambah dengan adanya stress oksidatif yang dapat berpengaruh negatif terhadap struktur dan fungsi pembuluh tersebut diduga dapat berpengaruh terhadap tekanan darah. Rambutan banyak tumbuh di Indonesia, daunnya mengandung antioksidan sehingga diharapkan dapat menghilangkan stres oksidatif pada rematik artritis. Ekstrak etanol daun rambutan diduga dapat mempengaruhi tekanan darah pada tikus jantan artritis yang diinduksi CFA, sehingga perumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun rambutan pada tikus wistar jantan artritis yang diinduksi CFA terhadap parameter tekanan darah?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun rambutan pada tikus wistar jantan artritis yang diinduksi CFA terhadap parameter tekanan darah.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumber informasi bagi dokter, farmasis, tenaga kesehatan lain, dan masyarakat tentang kegunaan daun rambutan untuk kemungkinan dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai alternatif terapi dalam kasus rematik artritis.



BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Rematik artritis

1. Deskripsi Rematik Artritis

Rematik artritis adalah penyakit autoimun yang menyebabkan inflamasi kronis pada sendi. Rematik artritis juga dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan sekitar sendi dan organ-organ di dalam tubuh. Penyakit autoimun adalah penyakit yang terjadi ketika jaringan tubuh diserang oleh sistem imunnya sendiri. Pasien dengan penyakit ini mempunyai antibodi di dalam darah dengan target / sasaran jaringan tubuh sendiri. Karena dapat menyerang berbagai organ dalam tubuh, rematik artritis disebut juga penyakit sistemik dan kadang-kadang disebut sebagai penyakit rematik (Anonim, 2006d).

Sendi merupakan suatu engsel yang membuat anggota tubuh dapat bergerak dengan baik, juga merupakan suatu penghubung antara ruas tulang yang satu dengan ruas tulang lainnya, sehingga kedua tulang tersebut dapat digerakkan sesuai dengan jenis persendian yang diperantarainya. Sebagian besar sendi kita adalah sendi sinovial. Permukaan tulang yang bersendi diselubungi oleh tulang rawan yang lunak dan licin. Keseluruhan daerah sendi dikelilingi sejenis kantong, terbentuk dari jaringan berserat yang disebut kapsul. Jaringan ini dilapisi membran sinovial yang menghasilkan cairan sinovial untuk "meminyaki" sendi. Bagian luar kapsul diperkuat oleh ligamen berserat yang melekat pada tulang, menahannya kuat-kuat di tempatnya dan membatasi gerakan yang dapat dilakukan (Anonim, 2006e).

Kelainan sendi yang dijumpai pada rematik artritis pada hakekatnya terjadi akibat pertumbuhan sel-sel sinovial yang merusak tulang dan tulang rawan. Patogenesis rematik artritis ini penyakit diawali dengan aktivasi sel T autoreaktif yang kemudian bermigrasi ke dalam rongga sinovial dan menginduksi aktivasi sel-sel

efektor seperti sel-sel sinovial dan sel B, melalui sitokin yang diproduksi oleh sel T. Membran sinovial menjadi hiperseluler karena penimbunan sejumlah besar limfosit dalam berbagai stadium aktivasi, sel plasma dan makrofag (Kresno, 2003). Semua sel menunjukkan aktivitas yang tinggi dan interaksi antara sel-sel itu menyebabkan pembentukan immunoglobulin dan faktor *rheumatoid* (Theofilopoulos, 1987; Fye, 1987).

2. Tekanan darah

Tekanan darah hampir selalu dinyatakan dalam milimeter air raksa (mmHg) karena telah dipakai sebagai rujukan baku untuk pengukuran tekanan darah. Tekanan darah berarti kekuatan yang dihasilkan oleh darah terhadap setiap satuan luas dinding pembuluh (Guyton & Hall, 1997).

Tekanan pada pembuluh darah arteri disebabkan oleh pemompaan untuk mengalirkan darah ke seluruh tubuh oleh jantung. Tubuh kita membutuhkan oksigen dan nutrisi. Mereka disalurkan oleh darah melalui jaringan pembuluh darah memasuki sel-sel tubuh kita. Jantung kita tidak hanya memompa darah secara terus menerus, tetapi juga mengumpulkan kembali darah yang sudah terpakai dari seluruh bagian tubuh kemudian dipompa kembali ke seluruh tubuh kita. Pembuluh darah yang menyalurkan darah segar ke seluruh tubuh namanya "*Arteries*", sedangkan yang membawa darah yang telah terpakai kembali ke jantung namanya "*Veins*". Seluruh sistem jantung, pembuluh darah dan darah, lebih dikenal sebagai "Sistem Sirkulasi" darah. Arteri bersifat kuat dan elastis, sehingga dapat menahan tekanan darah yang dipompa ke dalamnya. Arteri bercabang-cabang sampai pada pembuluh yang sangat halus dan kuat dindingnya, berperan sangat penting di dalam mengatur tekanan darah kita. Naik dan turunnya gelembung tekanan darah seiring dengan pemompaan jantung untuk mengalirkan darah di pembuluh arteri. Tekanan darah memuncak pada saat jantung memompa, ini dinamakan "*Systole*", dan menurun sampai pada tekanan terendah yaitu saat jantung tidak memompa (relaksasi) ini disebut "*Diastole*" (Anonim, 2001).

Respon kardiovaskular pada proses radang tergantung dari karakteristik dan distribusi noksi. Dilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler di sekitar jaringan yang mengalami pengaruh-pengaruh merusak pada fase akut berlangsung cepat dimulai 1 sampai 30 menit sejak terjadi perubahan-perubahan pada jaringan dan berakhir 15 menit sampai 30 menit dan kadang-kadang sampai 60 menit. Volume darah yang membawa leukosit ke daerah radang bertambah, dengan gejala klinis di sekitar jaringan berupa rasa panas dan warna kemerah-merahan (PGE₂ dan PGEI₂). Aliran darah menjadi lebih lambat, leukosit beragregasi di sepanjang dinding pembuluh darah menyebabkan pembuluh darah kehilangan tekstur (Mansjoer, 2003).

Inflamasi sekarang ini dianggap sebagai pendorong kekuatan yg menyatukan mekanisme yang menjelaskan resiko kardiovaskular di dalam rematik artritis. Suatu inflamasi hebat dari sinovium menandai rematik artritis, di mana inflamasi sistemik sering mendorong ke arah yang jauh lebih hebat, tiga sampai seratus kali lipat lebih besar terjadi peningkatan sitokin seperti TNF-, interleukin-6, interleukin-1 β , dan C-*Reactive protein* (CRP). Tingkat peredaran sitokin ini mencerminkan durasi dan aktivitas penyakit. Suatu studi terbaru pada pasien rematik artritis secara berurutan dan subyek kontrol dicocokkan, terdapat dua ukuran fungsional dari penyakit vaskuler yaitu disfungsi endotel dan kekakuan arterial, terlihat untuk memprediksikan perkembangan aterosklerosis dimasa yang akan datang dan kejadian kardiovaskuler yang kurang baik. Disfungsi endotel, yang dinilai sebagai peningkatan biomarker pada level sirkulasi pada aktivasi endotel seperti adhesi molekul-1 sel vaskuler dan adhesi molekul interselular, terlihat di dalam rematik artritis, dan tingkat biomarker ini berhubungan dengan faktor resiko kardiovaskular, penilai inflamasi, dan skor aktivitas (Quyyumi, 2006).

Salah satu teori tentang terjadinya penyakit adalah adanya gangguan aliran darah ke jaringan maupun organ. Pada tingkat seluler, para ahli menemukan bahwa sel endotel yang merupakan lapisan terdalam dinding pembuluh darah, memiliki peran dalam pengaturan aliran darah ke suatu organ. Gangguan atau kerusakan fungsi endotel dapat berakibat terjadinya gangguan pada organ terkait. Misalnya pada hipertensi esensial, yang merupakan suatu keadaan terjadinya peningkatan tekanan

darah. Selama ini patogenesis hipertensi esensial tidak diketahui, hanya diungkapkan tentang adanya faktor-faktor pencetus terjadinya peningkatan tekanan darah. Kini, banyak ahli berpendapat bahwa hipertensi esensial antara lain disebabkan karena terjadinya gangguan fungsi endotel pembuluh darah (disfungsi endotel). Pada keadaan tertentu dan keadaan patologis sel endotel teraktivasi untuk menghasilkan faktor konstriksi seperti *Endothelium Derived Contracting Factors*/EDCF (TXA₂, PGH₂) dan radikal bebas yang menghambat efek relaksasi *nitric oxide* (NO). Radikal bebas dapat menghambat fungsi endotel dengan menyebabkan rusaknya NO. Ketidakseimbangan antara faktor kontraksi dan relaksasi yang terjadi pada endotel inilah yang disebut disfungsi endotel (Selvinna, 2005).

Endotelium yang sehat mengontrol keseimbangan antara vasokonstriksi dan vasodilatasi, promosi dan inhibisi pertumbuhan sel, prokoagulasi dan antikoagulasi, proinflamasi dan antiinflamasi, serta oksidasi dan antioksidasi. Endotelium merespon baik terhadap rangsangan fisik (misalnya *shear stress*) maupun terhadap senyawa kimia yang beredar dalam darah dengan mensintesis dan melepaskan banyak senyawa biologi aktif. Zat-zat ini berdifusi ke arah dinding pembuluh darah untuk mempengaruhi otot polos vaskuler dan sel-sel mononuklear atau juga dapat berdifusi ke arah lumen yang dapat mempengaruhi permukaan lumen pembuluh darah. Senyawa-senyawa tersebut selanjutnya terlibat dalam pengaturan tonus vaskuler dan mempertahankan fluiditas dari darah. Disfungsi endotel diartikan sebagai ketidakseimbangan antara faktor-faktor relaksasi dan kontraksi, antara faktor-faktor antikoagulan dan prokoagulan, antara faktor-faktor yang menghambat pertumbuhan dan proliferasi dengan yang memacu pertumbuhan dan proliferasi sel. Ketidakseimbangan ini dapat terjadi oleh karena berkurangnya sintesis atau pelepasan faktor-faktor protektif (misalnya *endothelium-derived relaxing factors*/EDRF, prostasiklin/PGI₂) atau bertambahnya sintesis atau pelepasan faktor-faktor kontraksi, prokoagulan, pemacu pertumbuhan (*growth promoters*) atau dapat juga keduanya (Akil & Bakri, 2001).

Sumber lain menyebutkan disfungsi endotel merupakan perubahan fungsi sel endotel yang berakibat pada kegagalan availabilitas NO, sehingga disfungsi endotel

harus dibedakan dari kerusakan endotel yang berarti terjadinya kerusakan anatomi endotel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa disfungsi endotel pada hipertensi esensial disebabkan oleh penurunan availabilitas NO. Terdapat pendapat yang menyatakan bahwa hipertensi esensial berhubungan dengan perubahan fungsi dan morfologi endotel, menyebabkan peningkatan volume sel sehingga endotel mencembung ke dalam lumen. Pada pembuluh darah yang hipertensi interaksi antara endotel dengan trombosit dan monosit meningkat. Pengaruh NO dalam terjadinya disfungsi endotel diuji pada sebuah penelitian dengan hewan coba tikus hipertensi. Pada tikus yang mengalami hipertensi spontan, aktivitas NOS meningkat namun aktivitas biologis NO menurun, hal ini mungkin menunjukkan adanya inaktivasi oleh O₂, dan selain itu produksi TXA₂ dan PHG₂ juga meningkat. Pada tikus yang hipertensinya diinduksi dengan garam, terjadi penurunan produksi NO. Produksi ET-1 meningkat pada tikus yang diinduksi dengan garam namun menurun pada tikus-tikus yang mengalami hipertensi spontan. Hal ini menunjukkan adanya heterogenitas disfungsi endotel. Stres oksidatif yang berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*) terutama anion superoksida ini dapat bergabung dan menghancurkan peroksinitrat yang menghasilkan NO, sehingga terjadi efek negatif terhadap struktur dan fungsi pembuluh darah. Pendapat tentang peran stres oksidatif tersebut didukung oleh adanya bukti bahwa asam askorbat, yang merupakan *scavenger* radikal bebas, dapat meningkatkan respons terhadap asetilkolin pada sirkulasi perifer dan pada arteri koroner epikardial dan arteri brakial pasien hipertensi esensial (Selvinna, 2005).

3. Complete Freund's Adjuvant (CFA)

Complete Freund's Adjuvant (CFA) sebagai penginduksi artritis dengan hewan uji tikus telah sangat luas digunakan sebagai model laboratorium dalam berbagai kasus nyeri artritis. Progresi artritis merupakan penyebab utama hiperalgesia (peningkatan kepekaan terhadap nyeri secara abnormal) pada *post inoculation days* (PID) karena skor kekakuan tulang hampir tetap pada PID. Induksi CFA secara langsung mungkin mempunyai peran penting dalam induksi hiperalgesia yang hanya terjadi pada kaki ipsilateral. Skor maksimum sendi hiperalgesia dan kekakuan sendi

hampir sama antara kaki ipsilateral dan kaki kontralateral arteria potensial untuk menyebabkan hiperalgesia sendi total tanpa terinduksi secara langsung *complete freund's adjuvant* (CFA) (Nagakura *et al.*, 2003).

4. Nyeri

Nyeri adalah sensasi subyektif rasa tidak nyaman. Nyeri dapat bersifat protektif, yaitu menyebabkan individu menjauhi rangsangan yang berbahaya, atau tidak memiliki fungsi, seperti pada nyeri kronik. Reseptor nyeri (nosiseptor) mencakup ujung-ujung saraf bebas yang berespons terhadap berbagai rangsangan termasuk tekanan mekanis, deformasi, suhu yang ekstrim, dan berbagai bahan kimia. Zat-zat kimia yang memperparah nyeri antara lain adalah histamin, bradikinin, serotonin, beberapa prostaglandin, ion kalium, dan ion hidrogen. Masing-masing zat tersebut tertimbun di tempat cedera, hipoksia, atau kematian sel (Corwin, 2001).

Nyeri rematik timbul karena aktivasi dan sensitisasi sistem nosiseptif, baik perifer maupun sentral. Dalam keadaan normal, reseptor tersebut tidak aktif. Dalam keadaan patologis, misalnya inflamasi, nosiseptor menjadi sensitif bahkan hipersensitif. Adanya pencederaan jaringan akan membebaskan berbagai jenis mediator inflamasi, seperti prostaglandin, bradikinin, histamin dan sebagainya. Mediator inflamasi dapat mengaktivasi nosiseptor yang menyebabkan munculnya nyeri. AINS mampu menghambat sintesis prostaglandin dan sangat bermanfaat sebagai antinyeri (Lelo *et al.*, 2004).

5. Radaug / inflamasi

Bila terjadi luka pada jaringan, entah karena bakteri, trauma, bahan kimiawi, panas, atau setiap fenomena lainnya, maka jaringan yang terluka itu akan melepaskan berbagai substansi yang menimbulkan perubahan sekunder yang dramatis dalam jaringan (Guyton & Hall, 1997).

Respon peradangan terjadi setelah infeksi atau cedera jaringan. Peradangan dapat mendahului suatu respon imun atau dicetuskan olehnya. Ciri lokal peradangan antara lain rubor, kalor, turgor, dan dolor. Rubor yaitu kemerahan yang menyertai

dan di cairan sinovium berkurang (dari 24.45 $\pm$ 2.71 ng/mL setelah 2 jam pemberian (Lelo *et al.*, 2004 cit Duffy *et al.*, 2003).

7. Tanaman Rambutan

Rambutan banyak ditanam sebagai pohon buah, kadang-kadang ditemukan tumbuh liar. Tumbuhan tropis ini memerlukan iklim lembab dengan curah hujan tahunan paling sedikit 2000 mm. Rambutan merupakan tanaman dataran rendah, hingga ketinggian 300-600 m dpl. Pohon dengan tinggi 15-25 meter ini mempunyai banyak cabang. Daun majemuk menyirip letaknya berseling, dengan anak daun 2-4 pasang. Helai anak daun bulat lonjong, panjang 7,5-20 cm, lebar 3,5-8,5 cm, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, pertulangan menyirip, tangkai silindris, warnanya hijau, kerap kali mengering. Bunga tersusun pada tandan di ujung ranting, harum, kecil-kecil, warnanya hijau muda. Bunga jantan dan bunga betina tumbuh terpisah dalam satu pohon. Buah bentuknya bulat lonjong, panjang 4-5 cm, dengan duri sempit yang bengkok, lemas sampai kaku. Kulit buahnya berwarna hijau, dan menjadi kuning atau merah kalau sudah masak. Dinding buah tebal, biji bentuk elips, dapat dimakan dan banyak mengandung air, rasanya bervariasi dari masam sampai manis. Kulit biji tipis bergayung (Anonim, 2005).

Klasifikasi tumbuhan adalah divisi *Magnoliophyta*, kelas *Magnoliopsida*, ordo *Sapindales*, famili *Sapindaceae*, genus *Nephelium*, spesies *Nephelium lappaceum*. Nama simplisianya *Nephelii lappacei semen* (biji rambutan) dan *Nephelii lappacei pericarpium* (kulit buah rambutan). Untuk nama daerah di Sumatera yaitu rambutan, rambot, rambut, rambuteun, rambuta, jailan, folui, bairabit, puru biancak, p.biawak, hahujam, kakapas, likes, takujung alum. Nama daerah di Jawa yaitu rambutan, siban, banamon, beriti, sanggalaong, sagalong, beliti, maliti, kayokon, bengayau, puson. Nama daerah di Sulawesi rambutan, rambuta, rambusa, barangkasa, bolangat, balatu, balatung, walatu, wayatu, wilatu, wulales, lelamu, lelamun, toleang. Nama daerah di Maluku yaitu rambutan, rambuta. Nama asing yang ada adalah shao tzu (c), rambutan (tag), rambutan (p), ramustan (spanyol). Buah mengandung karbohidrat, protein, lemak, fosfor, besi, kalsium, dan vitamin c. Kulit buah

mengandung tannin dan saponin. Biji mengandung lemak dan polifenol. Daun mengandung tannin dan saponin. Kulit batang mengandung tannin, saponin, flavanoida, peptic substances, dan zat besi. Kulit buah berkhasiat sebagai penurun panas. Biji berkhasiat menurunkan kadar gula darah (hipoglikemik) (Dalimartha, 2004).

8. Saponin dan tanin

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. Pada beberapa tahun terakhir ini saponin tertentu menjadi penting karena dapat diperoleh dari beberapa tumbuhan dengan hasil yang baik (Robinson, 1995).

Tanin merupakan nama komponen zat organik yang sangat kompleks dan terdiri dari senyawa fenolik yang mempunyai berat molekul 500-3000, dapat bereaksi dengan protein membentuk senyawa kompleks larut yang tidak larut. Tanin mempunyai rasa sepat. Tanin sesungguhnya lebih tepat disebut asam tanat (*tanic acid*). Monomer dari tanin digunakan untuk menyamak kulit. Pada konsentrasi tinggi tidak secara langsung beracun terhadap herbivora, tetapi dapat menyebabkan pengendapan protein sehingga pencernaan tidak efisien. Tanin hasil purifikasi dapat digunakan sebagai bahan anti rayap dan jamur (Jasni *et al.*, 2005).

Ekstrak biji anggur mengandung komponen tannin yang disebut *oligomeric proanthocyanidin* (OPCs), merupakan antioksidan yang membantu menetralkan radikal bebas pada sendi penderita rematik arthritis yang dipercaya berkontribusi pada kerusakan sendi (Anonim, 2004).

B. Landasan Teori

Di dalam penyakit rematik artritis dapat terlihat adanya disfungsi endotel (Quyyumi, 2006). Peredaran sitokin dapat merusak fungsi endotel secara langsung. IL-6 lebih kuat dihubungkan dengan disfungsi endotel (Dessein *et al*, 2005). Gangguan atau kerusakan fungsi endotel dapat berakibat terjadinya gangguan pada organ terkait. Kini, banyak ahli berpendapat bahwa hipertensi esensial antara lain disebabkan karena terjadinya gangguan fungsi endotel pembuluh darah (disfungsi endotel). Stres oksidatif yang berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*) terutama anion superoksida ini dapat bergabung dan menghancurkan peroksinitrat yang menghasilkan NO, sehingga terjadi efek negatif terhadap struktur dan fungsi pembuluh darah (Selvinna, 2005). Adanya gangguan fungsi endotel pembuluh darah (disfungsi endotel), kekakuan arteri, ditambah dengan adanya stress oksidatif yang dapat berpengaruh negatif terhadap struktur dan fungsi pembuluh tersebut dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah.

Radikal bebas (seperti superoksida dan hidrogen peroksida) bersama sitokin dan TNF- α merupakan mediator penyebab kerusakan jaringan yang terjadi pada kasus rematik artritis. Antioksidan juga dapat menekan produksi sitokin dan TNF - α sehingga menghambat perkembangan penyakit rematik artritis (Cerhan *et al*, 2003). Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) merupakan salah satu tanaman obat. Seluruh bagian tanaman ini, dari akar sampai ke pucuk pohon dapat berkhasiat sebagai obat.

Tanin yang terkandung dalam daun rambutan dalam jumlah yang tidak diketahui mempunyai aktivitas sebagai antioksidan (Lawrensia, 2006). Antioksidan diharapkan akan membantu menetralkan radikal bebas serta menekan sitokin yang berperan dalam menyebabkan gangguan fungsi endotel, keduanya diproduksi dalam kasus rematik artritis. Disamping itu, tanin yang terkandung dalam daun rambutan mempunyai efek sebagai penghambat ACE. Menurut Selvinna (2005), stres oksidatif yang berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*) terutama anion superoksida ini dapat bergabung dan menghancurkan peroksinitrat yang menghasilkan NO, sehingga terjadi efek negatif terhadap struktur dan fungsi pembuluh darah.

Penghambatan ACE dapat memperbaiki atau mengembalikan fungsi endotel. Efek dari ACE-I ini utamanya diperantarai oleh akumulasi bradikinin. Bradikinin mempunyai efek vasodilator langsung dan juga menyebabkan pelepasan NO (EDRF) yang merupakan vasodilator kuat dan menyebabkan terbentuknya prostasiklin/PG12 yang juga berefek vasodilator.

C. HIPOTESIS

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut disusun hipotesis bahwa ekstrak etanol daun rambutan dapat memberikan pengaruh terhadap nilai tekanan darah pada kasus rematik arthritis.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Subyek uji yang dipergunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Universitas Islam Indonesia berupa tikus jantan galur wistar, umur 2 bulan, berat badan 200-250 g, dan diberi pakan BR2-F & minum *ad libitum*.

Bahan lain yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah daun rambutan (*Nephellium lappaceum* L.) jenis binjai yang diperoleh dari Lodadi, Sleman., Natrium diklofenak (generik, PT Kimia Farma), etanol p.a 96%, n-heksan, *Complete Freund's Adjuvant* (CFA), *Natrium Carboxymetil Cellulose* (Na CMC), aquadest.

2. Alat

Alat yang dipergunakan dalam penelitian ini yaitu alat uji tekanan darah (Sphygmomanometer), spuit injeksi, jarum suntik peroral, seperangkat alat maserasi, lemari pengering, alat-alat timbang, alat-alat gelas, mesin penyerbuk daun, sarung tangan, kalkulator.

B. Cara penelitian

1. Determinasi Tanaman Rambutan

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Universitas Islam Indonesia untuk memastikan kebenaran tanaman yang akan diteliti dengan panduan Buku *Flora Of Java* (Backer & Van den Brink, 1965).



2. Pengumpulan Tanaman Rambutan dan Ekstraksi

Daun rambutan yang belum terlalu tua dipetik dari pohon saat pagi hari kemudian dicuci dengan air bersih dibawah air mengalir, tujuannya untuk menghilangkan kotoran dan debu dan dikeringkan dalam lemari pengering, tujuan dilakukannya pengeringan ini adalah untuk mengurangi kandungan air, mencegah tumbuhnya jamur, menginaktivasi enzim-enzim, dan menghindari pembusukan supaya zat yang terkandung dalam daun rambutan tersebut tidak berubah. Setelah itu dilakukan penyerbukan dengan mesin penyerbuk daun. Penyerbukan ini dimaksudkan untuk memperkecil ukuran partikel sehingga diharapkan luas permukaan yang kontak dengan larutan penyari juga semakin besar, penyarian menjadi lebih efektif dan dihasilkan ekstrak yang lebih banyak.

Ekstraksi dalam penelitian ini dilakukan dengan metode maserasi yang mempunyai keuntungan cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana serta mudah diusahakan. Larutan penyari digunakan n-heksan dan etanol. Larutan pertama yang digunakan untuk menyari adalah n-heksan. Serbuk daun rambutan di masukkan dalam wadah dan diekstraksi dengan n-hexane selama 2 hari dengan sekali pengadukan pada awal ekstraksi. Pelarut ini bersifat non polar sehingga diharapkan dapat menarik senyawa-senyawa yang bersifat non polar yang akan mengganggu proses selanjutnya. Setelah menggunakan pelarut n-heksan maka dilanjutkan proses penyaringan menggunakan penyaring buchner dan akan didapatkan ampas, ampas ini akan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan untuk membuatnya menjadi serbuk kering kembali sekaligus untuk menguapkan sisa n-heksan. Serbuk yang sudah kering tersebut lalu direndam dengan etanol yang bersifat polar sambil sesekali diaduk selama 2 hari. Alasan penggunaan etanol adalah selain sifatnya lebih selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh, tidak beracun, netral, dan absorbsinya baik.

Proses selanjutnya yaitu dilakukan penyaringan menggunakan kain putih, Sari yang diperoleh dipekatkan dengan penangas air sehingga didapatkan ekstrak kental daun rambutan. Dalam ekstraksi ini didapatkan ekstrak etanol daun rambutan berwarna hijau kehitaman kental dengan berat 120 gram dan dengan rendamen 20%.

Ekstrak disimpan dalam eksikator atau dapat juga disimpan dalam lemari es untuk mengurangi resiko kerusakan.

3. Pembuatan ekstrak daun rambutan dalam berbagai dosis

Dalam penelitian ini digunakan 3 peringkat dosis ekstrak daun rambutan, yaitu dosis 100mg/kgBB, 150mg/kgBB, dan 200mg/kgBB. Ekstrak kental daun rambutan ditimbang dalam jumlah tertentu sesuai dosis dan dimasukkan dalam mortir kemudian ditambahkan larutan Na CMC sedikit demi sedikit sambil digerus perlahan hingga terbentuk massa suspensi yang baik, selanjutnya masukkan dalam labu takar dan tambahkan larutan Na CMC 0.1% hingga volume tertentu yang dikehendaki.

4. Pembuatan Larutan Na CMC 0,1 %

0,5 gram Na CMC digerus halus dalam mortir, kemudian tambahkan aquades yang telah dipanaskan secukupnya ke dalam mortir, aduk sampai larut, pindahkan ke dalam labu takar 500 ml, aduk sampai larut. Kemudian tambahkan kembali sisa aquades yang telah dipanaskan tadi sampai 500 ml.

5. Induksi Arthritis

Complete Freund's Adjuvant (CFA) sebelumnya telah diuraikan dalam (Nagakura, 2003). Total hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini 30 ekor, dibagi menjadi 6 kelompok. Dua puluh lima ekor hewan uji diinduksi dengan CFA masing-masing 0,1ml secara subplantar pada sela-sela jari kaki kanan, sisanya 5 ekor tidak diperlakukan (tidak diinduksi CFA), bertindak sebagai kelompok kontrol. Setelah diinduksi CFA, tikus dibiarkan selama 16 hari.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan rancangan acak pola searah. Sebanyak 30 ekor tikus wistar jantan, berat 200-250 gram, dibagi menjadi (N = 5) dan diberi makan dan minum standar *ad libitum*.

Kelompok I (kelompok kontrol normal): tanpa perlakuan.

Kelompok II (kelompok kontrol negatif): diinduksi CFA 0,1ml dan dibiarkan selama 30 hari.

Kelompok III (kelompok kontrol positif): diinduksi CFA 0,1ml, kemudian hari ke-17 sampai hari ke-30 diberi Na diklofenak dosis 0,9 mg/200 gBB p.o. 2 x sehari

Kelompok IV (dosis 100 mg/kgBB): diinduksi CFA 0,1ml, kemudian hari ke-17 sampai hari ke-30 diberi ekstrak etanol daun rambutan dosis 100 mg ekstrak/kgBB p.o.2 x sehari

Kelompok V (Dosis 150 mg/kgBB): diinduksi CFA 0,1ml, kemudian hari ke-17 sampai hari ke-30 diberi ekstrak etanol daun rambutan dosis 150 mg ekstrak/kgBB p.o.2 kali sehari

Kelompok VI (Dosis 200mg/kgBB): diinduksi CFA, kemudian hari ke-17 sampai hari ke-30 diberi ekstrak etanol daun rambutan dosis 200 mg ekstrak/kgBB p.o.2 x sehari

Pada hari ke-0, hari ke-17 dan hari ke-30 diukur tekanan darah.

Cara pengukuran tekanan darah: Tikus dimasukkan holder pada alat SPHYGMOMANOMETER, bagian yang diukur adalah daerah vena lateralis pada ekor .

Pengukuran tekanan darah dilakukan pada saat sebelum diinduksi CFA (hari ke-0), hari ke-17, dan hari ke-30 setelah induksi. Pada hari ke-16 setelah induksi seluruh tikus (30 ekor) tersebut dibawa ke Pasca Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada untuk diinapkan selama semalam, tujuannya supaya tikus diadaptasikan agar tidak stress karena keesokan harinya (hari ke-17) dilakukan pengukuran tekanan darah. Pengukuran tekanan darah pada saat sebelum diinduksi CFA dilakukan untuk mengetahui tekanan darah awal sebelum tikus disuntik CFA, pengukuran tekanan darah pada hari ke-17 setelah induksi dilakukan untuk mengetahui tekanan darah tikus setelah disuntik CFA, sedangkan pengukuran tekanan darah pada hari ke-30 setelah induksi dilakukan untuk mengetahui tekanan darah tikus setelah diberi pengobatan berupa pemberian ekstrak daun rambutan pada kelompok dosis (dosis 100mg ekstrak/kgBB, dosis 150 mg/kgBB, dan dosis 200mg/kgBB) dan pada

kelompok pembanding diberi pengobatan berupa natrium diklofenak dosis 0,9 mg/200gBB.

Alat yang digunakan untuk mengukur tekanan darah tikus adalah sphygmomanometer, pengukuran tekanan darah dilakukan melalui ekornya, yaitu pada bagian vena lateralis. Sebelum diukur tikus diadaptasikan terlebih dahulu supaya tikus tidak stres, karena kondisi psikologis tikus akan berpengaruh terhadap tekanan darah tikus.

C. Analisis Hasil

Hasil pengukuran tekanan darah pada hari ke-17 dibandingkan dengan pengukuran pada hari ke-0 sedangkan data pengukuran tekanan darah ke-30 dibandingkan dengan pengukuran pada hari ke-17. Data kuantitatif tersebut dianalisis menggunakan SPSS dengan uji statistik Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui distribusi data. Apabila data terdistribusi normal, selanjutnya dianalisis dengan uji statistik *Oneway* ANAVA. Persentase kenaikan/penurunan nilai tekanan darah dihitung dengan rumus kemudian dilakukan pengolahan data menggunakan uji Tukey ($p < 0,05$). Tukey *post hoc test* digunakan untuk membandingkan antar kelompok uji. Data disajikan sebagai rata-rata $\pm$ kesalahan standar (*mean $\pm$ standard error*).

Rumus Persentase Perubahan tekanan darah:

$$\% \text{ Perubahan hari ke } 0-17 = \frac{\text{kadar rata-rata hari } 17 - \text{rata-rata hari } 0}{\text{Kadar rata-rata hari ke-0}} \times 100\%$$

Kadar rata-rata hari ke-0

$$\% \text{ Perubahan hari ke } 30-17 = \frac{\text{kadar rata-rata hari } 30 - \text{rata-rata hari } 17}{\text{Kadar rata-rata hari ke-17}} \times 100\%$$

Kadar rata-rata hari ke-17

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi yang dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Universitas Islam Indonesia adalah sebagai berikut: 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14a-15b-(Golongan 9)-197b-208b-219b-220a-221b-222a-(Sapindaceae)-1b-5a(*Nephellium*)-1b-(*Nephellium lappaceum* L.) Determinasi dilakukan dengan mengacu pada buku Flora untuk sekolah di Indonesia (Van Steenis, 1992) dan *Flora of Java* (Backer & Van den Brink, 1965) dengan cara mencocokkan ciri-ciri tanaman dengan kunci determinasi. Tujuan dilakukannya determinasi ini adalah untuk memastikan bahwa tanaman yang digunakan adalah benar-benar daun rambutan (*Nephellium lappaceum* L.) sehingga kemungkinan terjadinya kesalahan dalam pengumpulan bahan/tercampur dengan tanaman lain dapat dihindari.

Pengukuran tekanan darah pada hari ke-0 menunjukkan bahwa seluruh kelompok uji menunjukkan data tekanan darah yang normal, dengan (*mean ± standard error*) adalah normal ($112,20 \pm 2,083$), kontrol negatif ($110,80 \pm 1,772$), kontrol positif ($111,80 \pm 1,772$), Ekstrak etanol daun rambutan dosis 100 mg/kgBB ($111,20 \pm 1,592$), Ekstrak etanol daun rambutan dosis 150 mg/kgBB ($111,80 \pm 3,023$), dan Ekstrak etanol daun rambutan dosis 200mg/kgBB ($111,80 \pm 0,798$) (Tabel I).

Pengukuran tekanan darah pada hari ke-17 menunjukkan bahwa seluruh kelompok uji (kecuali kelompok normal) mengalami kenaikan tekanan darah yang signifikan dengan (*mean ± standard error*) adalah normal ($112,60 \pm 1,661$), kontrol negatif ($167,20 \pm 2,858$), kontrol positif ($166,80 \pm 1,393$), Ekstrak etanol daun rambutan dosis 100 mg/kgBB ($167,80 \pm 2,354$), Ekstrak etanol daun rambutan 150 mg/kgBB ($169,80 \pm 3,680$), dan Ekstrak etanol daun rambutan 200 mg/kgBB ($165,20 \pm 3,906$) (Tabel I).

Pengukuran tekanan darah pada hari ke-30 menunjukkan bahwa seluruh kelompok uji (kecuali kelompok normal dan kontrol negatif) mengalami penurunan tekanan darah yang signifikan, dengan (*mean ± standard error*) adalah normal

(115,00±2,025), kontrol negatif (168,80±3,277), kontrol positif (111,60±1,720), Ekstrak etanol daun rambutan 100 mg/kgBB (133,80±1,158), Ekstrak etanol daun rambutan 150 mg/kgBB (117,40±1,077), dan Ekstrak etanol daun rambutan 200 mg/kgBB (108,40±1,327) (Tabel 1).

Tabel 1. Data rata-rata nilai tekanan darah sistolik tikus pada semua kelompok

Hari ke- Kel uji	0 (X±SE)	17 (X±SE)	30 (X±SE)
Normal	112,20±2,083*	112,60±1,661*	115,00±2,025*
Kontrol negatif	110,80±1,772*	167,20±2,858*	168,80±3,277*
Kontrol positif	111,80±1,772*	166,80±1,393*	111,60±1,720*
Ekstrak daun rambutan dosis 100 mg/kgBB	111,20±1,592*	167,80±2,354*	133,80±1,158*
Ekstrak daun rambutan dosis 150 mg/kgBB	111,80±3,023*	169,80±3,680*	117,40±1,077*
Ekstrak daun rambutan dosis 200 mg/kgBB	111,80±0,798*	165,20±3,906*	108,40±1,327*

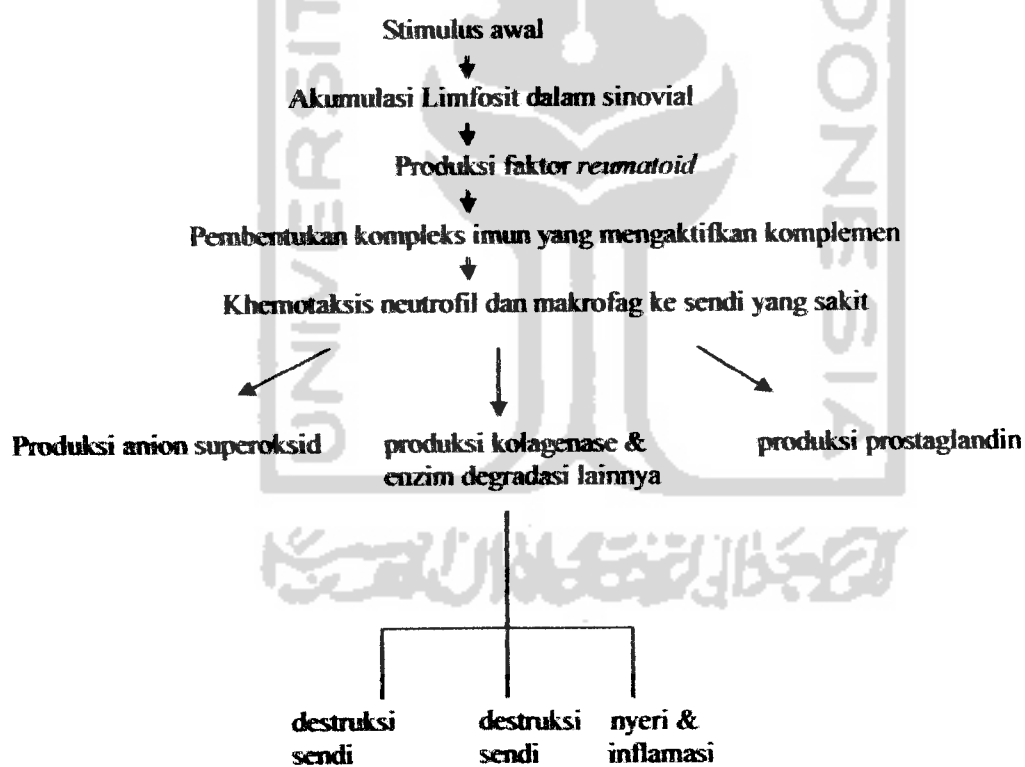
Tanda * menunjukkan bahwa nilai tersebut masuk dalam range normal

Berdasarkan Mangkoewidjojo (1988), range tekanan darah sistolik normal pada tikus adalah 90-180 mmHg. Pengukuran tekanan darah pada hari ke-0 menunjukkan bahwa seluruh kelompok uji mempunyai data normal, hal ini dikarenakan seluruh kelompok hewan uji sama-sama tidak diberi induksi CFA, sehingga tidak terjadi rematik artritis. Hal tersebut juga berlaku pada pengukuran tekanan darah hari ke-17 dan 30 khusus kelompok normal (Gambar 2), tetapi pada kelompok uji normal tersebut mengalami sedikit kenaikan tekanan darah pada hari ke-17 dan 30, hal ini dapat disebabkan faktor teknis seperti pada saat pengukuran tekanan darah, keadaan ruangan tidak tenang sehingga membuat tikus agak stres dan mempengaruhi hasil pengukuran.

Pengukuran tekanan darah pada hari ke-17 menunjukkan bahwa seluruh kelompok uji kecuali kelompok normal mengalami kenaikan tekanan darah yang signifikan namun kenaikan tersebut masih belum bersifat patologis karena masih dalam range normal. Pengukuran tekanan darah pada hari ke-30, menunjukkan terjadi

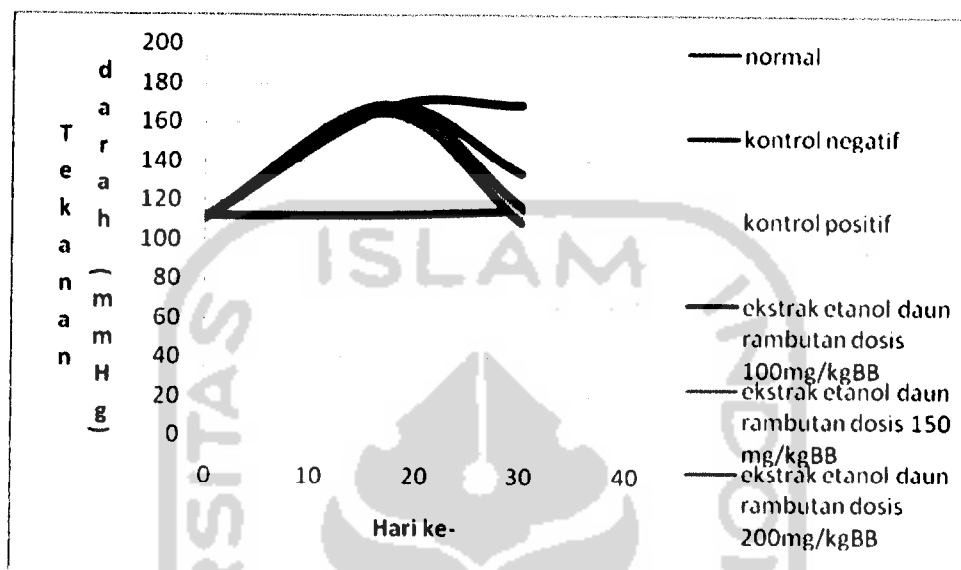
penurunan tekanan darah yang signifikan pada seluruh kelompok uji, kecuali pada kelompok normal dan kontrol negatif (Gambar 2).

Berdasarkan hal tersebut, terjadinya kenaikan tekanan darah pada hari ke-17 adalah diinduksikannya *CFA* sebagai stimulus penginduksi artritis akan memicu terjadinya akumulasi limfosit, pembentukan kompleks imun yang mengaktifkan komplemen, akan dilepaskan sitokin, prostaglandin, anion superoksida serta berbagai enzim yang dapat mendegradasi tulang yang akan menyebabkan destruksi sendi, nyeri, dan inflamasi. Sitokin dapat merusak endotel secara langsung, selain itu terjadinya inflamasi dan proses imunologik dapat menyebabkan gangguan fungsi lapisan endotel yang akan menyebabkan kenaikan tekanan darah (Isbagio, 1992; Dessein *et al*, 2005) (Gambar 1).



Gambar 1. Skema proses inflamasi pada rematik artritis (Isbagio, 1992).

Sedangkan pada hari ke-30, kelompok normal memang tidak diberi perlakuan dan pada kelompok kontrol negatif, setelah diinduksi *CFA*, tikus tidak diberikan pengobatan apa-apa sehingga tekanan darahnya terus meningkat.



Gambar 2. Grafik nilai tekanan darah sistolik rata-rata terhadap waktu pemberian *CFA* untuk semua kelompok perlakuan kecuali kontrol normal (Hari ke-0); pemberian ekstrak daun rambutan serta natrium diklofenak (Hari ke-17).

A. Pengaruh pemberian *Complete Freund's Adjuvant* (*CFA*) terhadap persentase peningkatan nilai tekanan darah hari ke 0-17

Seluruh kelompok uji kecuali kontrol normal, pada hari ke 0 -17 mengalami kenaikan tekanan darah yang signifikan, dengan persentase kenaikan tekanan darah tertinggi terjadi pada Ekstrak etanol daun rambutan dosis 150 mg/kgBB ($34,103 \pm 2,044$) diikuti Ekstrak etanol daun rambutan dosis 100 mg/kgBB ($33,702 \pm 1,709$), kontrol negatif ($33,595 \pm 2,108$), kontrol positif ($33,551 \pm 1,245$), dan terakhir Ekstrak etanol daun rambutan dosis 200mg/kgBB ($32,741 \pm 2,041$) (Tabel II,III)

Tabel II. Persentase peningkatan tekanan darah tikus Wistar jantan hari ke-17 pada semua kelompok uji dibandingkan tekanan darah basal (hari ke-0)

Kelompok	% peningkatan tekanan darah
Normal	1,262
Kontrol negatif	33,595
Kontrol positif	33,551
Ekstrak etanol daun rambutan dosis 100mg/kgBB	33,702
Ekstrak etanol daun rambutan dosis 150mg/kgBB	34,103
Ekstrak etanol daun rambutan dosis 200mg/kgBB	32,741

Tikus mengalami artritis setelah disuntik *Complete Freund's Adjuvant* (CFA). CFA ini mengandung mikobakteria kering, berfungsi sebagai antigen. CFA sebagai stimulus penginduksi artritis akan memicu terjadinya akumulasi limfosit, pembentukan kompleks imun yang mengaktifkan komplemen, akan dilepaskan sitokin, prostaglandin, anion superoksida serta berbagai enzim yang dapat mendegradasi tulang (Isbagio, 1992).

Tabel III. Matrix Signifikansi Peningkatan Tekanan darah tikus wistar jantan hari 17 pada semua kelompok uji dibandingkan tekanan darah basal (hari ke-0) ($p < 0,05$)

Kelompok	Normal	Kontrol negatif	Kontrol positif	Ekstrak 100 mg/kgBB	Ekstrak 150 mg/kgBB	Ekstrak 200 mg/kgBB
Normal	-	+	+	+	+	+
Kontrol negatif	+	-	-	-	-	-
Kontrol positif	+	-	-	-	-	-
Ekstrak 100 mg/kgBB	+	-	-	-	-	-
Ekstrak 150 mg/kgBB	+	-	-	-	-	-
Ekstrak 200 mg/kgBB	+	-	-	-	-	-

Tanda : + menunjukkan berbeda bermakna pada level 0.05

B. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun rambutan terhadap persentase perubahan nilai tekanan darah hari ke 17-30

Pada hari ke 17-30 dimana tikus diberikan pengobatan, terlihat bahwa ekstrak etanol daun rambutan mampu menurunkan tekanan darah dengan persentase penurunan tekanan darah pada ekstrak etanol daun rambutan dosis 200mg/kgBB sebesar 48,843%, kemudian diikuti ekstrak etanol daun rambutan dosis 150mg/kgBB dengan persentase penurunan sebesar 44,624% serta ekstrak etanol daun rambutan dosis 100mg/kgBB dengan persentase penurunan sebesar 25,463%, namun penurunan tekanan darah terbesar terjadi pada kelompok kontrol positif dengan persentase penurunan sebesar 49,665%. Baik pada kelompok ekstrak etanol daun rambutan dosis 100mg/kgBB, ekstrak etanol daun rambutan dosis 150mg/kgBB, ekstrak etanol daun rambutan dosis 200mg/kgBB maupun kontrol positif, semuanya mempunyai perbedaan yang signifikan terhadap kontrol negatif dan kontrol normal, menunjukkan keberhasilan dalam menurunkan tekanan darah tikus (Tabel IV,V)

Tabel IV. Persentase perubahan tekanan darah tikus hari 17-30 tiap kelompok uji dibandingkan dengan kontrol negatif

Kelompok	% perubahan tekanan darah
Normal	2,055
Kontrol positif	-49,665
Ekstrak etanol daun rambutan dosis 100mg/kgBB	-25,463
Ekstrak etanol daun rambutan dosis 150mg/kgBB	-44,624
Ekstrak etanol daun rambutan dosis 200mg/kgBB	-48,843

Tanda (-) menunjukkan terjadi penurunan nilai

Ekstrak etanol daun rambutan mampu menurunkan tekanan darah, semakin kecil dosisnya, semakin rendah pula kemampuannya dalam menurunkan tekanan darah. Dalam penelitian ini ekstrak dengan dosis 200mg/kgBB mempunyai kemampuan yang lebih baik dibanding dosis ekstrak yang lainnya, sedangkan kelompok kontrol positif (natrium diklofenak) mempunyai kemampuan yang lebih baik dibandingkan seluruh kelompok dosis ekstrak etanol daun rambutan dalam menurunkan tekanan darah, terlihat dari persentase penurunan tekanan darah yang lebih besar dalam menurunkan tekanan darah.

Tabel V. Matrix Signifikasi Perubahan Tekanan Darah tikus Wistar jantan semua kelompok uji pada hari 17-30 ($p < 0,05$)

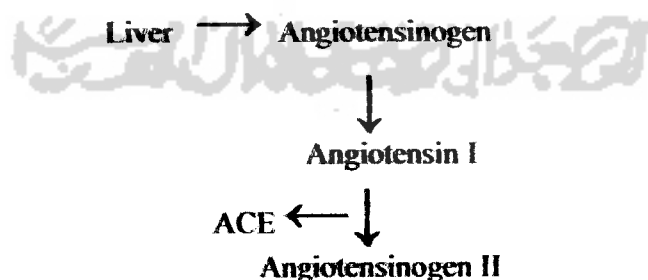
Kelompok	Normal	Kontrol negatif	Kontrol positif	Ekstrak 100 mg/kgBB	Ekstrak 150 mg/kgBB	Ekstrak 200 mg/kgBB
Normal	-	-	+	+	+	+
Kontrol negatif	-	-	+	+	+	+
Kontrol positif	+	-	-	+	-	-
Ekstrak 100 mg/kgBB	+	-	-	-	-	-
Ekstrak 150 mg/kgBB	+	+	-	-	-	-
Ekstrak 200 mg/kgBB	+	+	-	+	-	-

Tanda : + menunjukkan berbeda bermakna pada level 0,05

Pada penyakit rematik arthritis, dalam cairan sinovial terjadi kompleks imun yang dapat mengaktifkan komplemen. Sel fagosit akan ikut melepas sitokin, berbagai enzim dan metabolit oksigen toksik. Enzim seperti protease dan kolagenase dapat memecahkan tulang rawan dan tulang pada sendi. *Interleukin-1 (IL-1)*, *Interleukin-6*

(IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan radikal oksigen juga dilepaskan pada inflamasi, ditambah lagi terbentuk panus yang akan melepas mediator yang dapat menyebabkan erosi tulang. Mahajan & Tandon (2004) menyebutkan bahwa antioksidan mencegah oksidan beracun atau menangkap apapun yang dihasilkan dan menginaktivasinya dan dengan demikian menghalangi berkembangbiakan reaksi berantai yang diproduksi oleh oksidan. Nilai teraupetik pada penambahan dosis tinggi vitamin E atau suatu kombinasi antioksidan untuk regimen pengobatan penyakit rematik artritis menunjukkan bahwa gejala artritis menjadi lebih baik dikendalikan pada bulan pertama dan pada akhir bulan kedua kontrol yang lebih baik dari penyakit ini dapat dicapai. Dalam penelitian ini kandungan tanin dalam ekstrak daun rambutan sebagai antioksidan akan mengikat radikal oksigen sehingga dapat menghilangkan stres oksidatif.

Disamping itu, penelitian Cheng (2004) menyatakan bahwa ekstrak tanin dari *Sapium sebiferum* dapat menurunkan tekanan darah pada tikus hipertensif pada konsentrasi 10 mg/kg. Komponen tannin tersebut menyebabkan vasorelaksasi. Sedangkan penelitian Liu (2003) menyatakan bahwa pada uji tanin secara *in vitro* terhadap aktivitas *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), beberapa tannin yang diisolasi dari tanaman mampu menghambat ACE secara non spesifik, dengan *Inhibitory Concentration 50* (IC50) kurang dari 200 mikrom. Kemampuan ekstrak daun rambutan dalam menurunkan tekanan darah dapat diakibatkan efek penghambatan ACE dari tanin tersebut (Gambar 3).



Gambar 3. Skema Sistem Renin Angiotensin-Aldosteron (Ismahun, 2001).

Stres oksidatif yang berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*) terutama anion superoksida ini dapat bergabung dan menghancurkan peroksinitrat yang menghasilkan NO, sehingga terjadi efek negatif terhadap struktur dan fungsi pembuluh darah (Selvinna, 2005). Penghambatan ACE dapat memperbaiki atau mengembalikan fungsi endotel. Efek dari *Angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-I) ini utamanya diperantarai oleh akumulasi bradikinin. Bradikinin mempunyai efek vasodilator langsung dan juga menyebabkan pelepasan NO (EDRF) yang merupakan vasodilator kuat dan menyebabkan terbentuknya prostasiklin/PG12 yang juga berefek vasodilator. ACE-I efektif dalam menurunkan tekanan darah, antara lain mengatur dan menghambat sistim saraf simpatis, sehingga pelepasan norepinefrin dari neuron terminal dihambat; menyebabkan penurunan pelepasan endotelin dari pembuluh darah, sedangkan endotelin merupakan vasokonstriktor kuat; menyebabkan peningkatan bradikinin yang selanjutnya merangsang produksi vasodilator NO, prostasiklin, dan EDHF; menyebabkan peningkatan *renal blood flow* dan hambatan terbentuknya aldosteron sehingga mencegah terjadinya retensi air dan natrium (Akil & Bakri, 2001)

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Ekstrak etanol daun rambutan dosis 200 mg/kgBB mempunyai kemampuan yang lebih baik dibanding dosis ekstrak yang lainnya dalam menurunkan tekanan darah dengan persentase penurunan sebesar 48,843% kemudian diikuti ekstrak etanol daun rambutan dosis 150mg/kgBB dengan persentase penurunan sebesar 44,624% dan ekstrak dosis 100mg/kgBB dengan persentase penurunan sebesar 25,463 %.
2. Kelompok Natrium diklofenak (kontrol positif) mempunyai kemampuan yang paling baik dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan ekstrak etanol daun rambutan (kelompok dosis) dengan persentase penurunan sebesar 49,665%.
3. Peningkatan tekanan darah yang terjadi masih belum bersifat patologis karena peningkatan tekanan darah yang terjadi masih dalam variasi normal.

B. SARAN

Penelitian lebih lanjut menggunakan alat pengukur tekanan darah yang dapat mencantumkan tekanan darah sistolik dan diastolik perlu dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alkil, M.N & Bakri, H.S., 2001, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I) dan Proteksi Vaskular, *Cermin Dania Kedokteran*, No 132, 2001.
- Anonim, 2001, *Tekanan Darah Tinggi*, [http:// www.bapakpenabur.org.id](http://www.bapakpenabur.org.id)
- Anonim, 2004, *Grape Seed Extract and Rheumatoid Arthritis*, [http:// www.arthritis-treatment-and-relief.com/site.map-4.html](http://www.arthritis-treatment-and-relief.com/site.map-4.html),
- Anonim, 2005, *Tanaman Obat Indonesia*, http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?id=247 (diakses 6 Oktober 2006)
- Anonim, 2006^a, RA Mengancam Dunia, *Ethical Digest*, Mei 2006,18
- Anonim, 2006^b, Diagnosa RA Sejak dini, *Ethical Digest*, Mei 2006,34
- Anonim, 2006^c, Pendekatan Global Terhadap Penyakit RA, *Ethical Digest*, Mei 2006,24.
- Anonim, 2006^d, *Rheumatoid Arthritis*, [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov / medlineplus/tutorial/RA/htm](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorial/RA/htm) (diakses 21 Agustus 2006)
- Anonim, 2006e, *Rheumatoid Arthritis*, [http:// www.medicastore.com/nutracare/isijoint.php?isi_joint = fisio_sendi](http://www.medicastore.com/nutracare/isijoint.php?isi_joint=fisio_sendi) (di akses 10 Sep 2006)
- Anonim, 2007^f, *Radang Sendi Yang Tak Kenal Usia* www.google.com, 12 Agustus 2007)
- Anonim, 2007^g, *Green Tea May Be Arthritis Therapy* <http://www.bigelowtea.com/health/details.cfm?id=53>, diakses 16 September 2007.
- Backer, C.A.,&Van den Brink, B., 1965, *Flora of Java*, NVP. Noordhoff Gronigen the Netherlands
- Baratawidjaja, K.G, 2006, *Imunologi Dasar*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 418
- Cerhan, J.R., Saag, K.G., Merlino, L.A., Mikuls, T.R., Criswell, L.A., 2003, Antioxidant Mikronutrients and Risk of Rheumatoid Arthritis In a Cohort of Older Woman, *Am J Epidemiol*,157:345-353

- Cheng, J-T; Hsu, Feng-L., 2004, Tannin derivatives and their use for treatment of hypertension, *National Science Council, abstract and description: 5266319*
- Corwin, E.J., 2001, *Buku saku Patofisiologi*, diterjemahkan oleh Pendit, Brahm U, Penerbit EGC, Jakarta, 66,69,222,223
- Dalimartha, S., 2004, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Penerbit Trubus Agrowidya, Jakarta, 111-117
- Davey, P., 2005, *At a Glance Medicine*, diterjemahkan oleh Annisa Rahmalia, Penerbit Erlangga, Jakarta, 195
- Dessein, P.H., Joffe, B.L., Singh, S., 2005, Biomarkers of Endothelial dysfunction, Cardiovascular Risk Factor and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Res Ther*, 7(3): R634-643
- Fye, SKE., 1987, *Rheumatic Disease*. Dalam: Stites DP., Stobo JD, Weiss JV (eds), *Basic and Clinical Immunology*, 6th ed Singapore, Prentice Hall of Southeast Asia (Pte), 1987;356-85
- Ganiswarna, S., 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 218
- Guyton, A.C & Hall, 1997, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, diterjemahkan oleh Irawati Setiawan, dkk, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 210,762
- Isbagio, 1992, Peranan Obat Anti Inflamasi Non Steroid terhadap Nyeri dan Inflamasi pada Penyakit Reumatik, *Cermin Dunia Kedokteran*, No 78, 1992.
- Ismahuni, P., 2001, Peranan Angiotensin II reseptor Antagonist Pada Penyakit Jantung Hipertensi, *Cermin Dunia Kedokteran*, No 132, 2001.
- Jasni., D, Martono., Supriana, N., 2005, *Sari Hasil Penelitian Rotan*, <http://www.depht.go.id/content.php?id=115&lev=1>, diakses 14 september 2007
- Kresno., B. S., 2003, *Immunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*, Ed.4, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Hal: 311-312
- Lawrensia, S., 2006, Efek Antiobesitas Infus Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Terhadap Kadar LDL dan HDL Pada Tikus Jantan Wistar Yang Diinduksi dengan Lemak Tinggi, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

- Lelo, A., D.S, Hidayat., Juli, S., 2004, *Penggunaan Anti-Inflamasi Non-Steroid Yang Rasional Pada Penanggulangan Nyeri Rematik*, Fakultas Kedokteran Bagian Farmakologi dan Terapeutik Universitas Sumatera Utara, <http://library.usu.ac.id/download/fk/farmakologi-aznan4.pdf>, diakses 14 September 2007
- Liu, J.C; Hsu, F.L; Tsai, J.C; Chan, P; Liu, J.Y; Thomas, G.N; Tomlinson, B; Lo.,M.Y; Lin, J.Y., 2003, Antihypertensive effects of tannins isolated from traditional Chinese herbs as non-specific inhibitors of angiotensin converting enzyme, *Life-Science, abstract*, 2003 :73(12): 1543-55
- Mahajan, A & Tandan, V.R., 2004, Antioxidant and Rheumatoid Arthritis, *J Indian Rheumatol Assoc*, Vol:12:139-142
- Mansjoer, S., 2003, *Mekanisme Kerja Obat Radang*.: <http://www.USUdigital.com/library.htm> (diakses 23 Nov'06)
- Mangkoewidjojo, S., 1988, *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*, Penerbit UI Press, Jakarta, 39.
- Musthafa, Z., Lawrence, G.S., Sewang, A.,2001, *Cermin Dunia Kedokteran*, No 132, 2001
- Nagakura, Y., Okada, M., Kohara, A.,Kiso, T., Toya., Iwai, A., Wanibuchi, F., Yamaguchi,T., 2003, Allodynia and Hiperalgnesia in Adjuvant-Induced Arthritis Rats: Time Course of Progression and Efficacy of Analgesics, *JPET*, 306: 490-497
- Pradana, D.A., 2007, Efek Curcuma Xanthorriza, Roxb Terhadap Tekanan Darah dan Gambaran Hematologi Darah pada kasus Arthritis Rheumatoid Tikus Wistar Jantan, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Price, S. A., & Wilson, L. M., 2005, *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, jilid 2, Edisi VI, diterjemahkan oleh Brahm U, Pendit, dkk, Penerbit Buku Kedokteran ECG, Jakarta, 1385
- Quyyumi, A.A., 2006, Inflamed Joint and Stiff Arteries Is Rheumatoid Arthritis a Cardiovascular Risk Factor?, *American Heart Association*; 114:1137-1139.
- Robinson, T., 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, diterjemahkan oleh Padmawinata, Kosasih, Penerbit ITB, Bandung, 157.
- Selvinna, R.S., 2005, Disfungsi Endotel dan Obat AntiHipertensi, *Cermin Dunia Kedokteran*, No 147, 2005

- Siswandono & Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, Jilid II, Airlangga University Press, Surabaya, 295-307.
- Smit, H.S., 2000, Picrochiza Scrophularii flora from Traditional Use to Immunomodulatory Activity, <http://indianmedicine.ub.rug.nl/archives/pdf/001smit.pdf>.
- Susilawati, E., Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Pada Tikus Wistar Arthritis Jantan Yang Diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA), *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta (Belum dipublikasikan)
- Theofilopus., An Autoimmunity, dalam: Stites, DP., Stobo, JD., Wells, JV(eds)., 1987, *Basic and Clinical Immunology*, 6th ed. Singaporre, Prentice Hall of Southeast Asia (Pte), 128-58.
- Tjay, TH., & Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting. Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek sampingnya*, Penerbit PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta

LAMPIRAN



Lampiran 1. Surat keterangan determinasi

**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JURUSAN FARMASI FMIPA UII
LABORATORIUM BIOLOGI FARMASI**

Alamat : Jl.Kaliurang Km 14,4 Yogyakarta
Telpon : (0274) 895920 Ext. 3033

SURAT KETERANGAN

Nomor:38/ UII/Jur Far/ det/VIII/2007

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Laboratorium Biologi Farmasi Jurusan Farmasi FMIPA UII menerangkan bahwa:

Nama : Nurul Asyana
NIM : 03613120
Pada Tanggal : 10 Agustus 2007

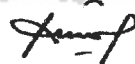
Telah mendeterminasi 1 (satu) species tanaman dengan bimbingan Dra. Iyok Budiarti, di Laboratorium Biologi Farmasi FMIPA UII.

Tanaman tersebut:

Nephelium lappaceum,L (rambutan)

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan semestinya.

Yogyakarta, 13 Agustus 2007
Laboratorium Biologi Farmasi
Kepala



Pinus Jumaryatno.S.Si.,MPhil., Apt.
NIP. 986130103

Lampiran 2. Perhitungan dosis ekstrak dan pembuatannya

Asumsi bobot tikus normal = 200 g

Variasi dosis yang diberikan dalam penelitian ini adalah:

1. Dosis : 100 mg/ kgBB = 20 mg/200 g

Perhitungan : Vol. pemberian maksimal $\frac{1}{2} \times 5 \text{ ml} = 2,5 \text{ ml} \rightarrow 1 \text{ ml}$

200 gBB ~ 1 ml

dosis = 20 mg/ 200 gBB ~ 20 mg / 1ml ekstrak

Larutan stock/ minggu untuk 2x pemejanaan =

6 ekor x 2 x 7 hari x 1ml = 84 ml $\rightarrow$ dibuat 100 ml

Penimbangan : 20 mg/ 1ml = a / 100 ml $\rightarrow a = 2000 \text{ mg} = 2 \text{ g}$

Pembuatan : 2 g ekstrak kental daun rambutan + lar.CMC 0,1 % ad 100 ml

2. Dosis: 150 mg/ kgBB = 30 mg/200 g

Perhitungan : Vol. pemberian maksimal $\frac{1}{2} \times 5 \text{ ml} = 2,5 \text{ ml} \rightarrow 1 \text{ ml}$

200 gBB ~ 1 ml

dosis = 30 mg/ 200 gBB ~ 30 mg / 1ml ekstrak

Larutan stock/ minggu untuk 2x pemejanaan =

6 ekor x 2 x 7 hari x 1ml = 84 ml $\rightarrow$ dibuat 100 ml

Penimbangan : 30 mg/ 1ml = a / 100 ml $\rightarrow a = 3000 \text{ mg} = 3 \text{ g}$

Pembuatan : 3 g ekstrak kental daun rambutan + lar.CMC 0,1 % ad 100 ml

3. Dosis: 200 mg/ kgBB = 40 mg/200 g

Perhitungan : Vol. pemberian maksimal $\frac{1}{2} \times 5 \text{ ml} = 2,5 \text{ ml} \rightarrow 1 \text{ ml}$

200 gBB ~ 1 ml

dosis = 40 mg/ 200 gBB ~ 40 mg / 1ml ekstrak

Larutan stock/ minggu untuk 2x pemejanaan =

6ekor x 2 x 7 hari x 1ml = 84 ml $\rightarrow$ dibuat 100 ml

Penimbangan: 40 mg/ 1ml = a / 100 ml $\rightarrow a = 4000 \text{ mg} = 4 \text{ g}$

Pembuatan: 4 g ekstrak kental daun rambutan + lar.CMC 0,1 % ad 100 ml

Total ekstrak yang diperlukan = 2 g + 3 g + 4 g = 9 gram (untuk 1minggu)

jadi, untuk 4 minggu pemberian ekstrak diperlukan = 9 g x 4 = 36 g ekstrak

Lampiran 3. Perhitungan dosis larutan stok Na diklofenak dan pembuatannya

Banyak tikus yang diberi obat= 6 tikus.

- a. Sediaan tablet Na. Diklofenak mengandung natrium diklofenak 50 mg

Dosis lazim untuk pengobatan rheumatoid arthritis = 75-150 mg

konversi dosis ke tikus = $50 \text{ mg} \times 0,018 = 0,9 \text{ mg}/200 \text{ gBB}/1 \text{ ml}$

Stok untuk 6 tikus = $0,9 \text{ mg}/1 \text{ ml} \times 6 = 5,4 \text{ mg}/6 \text{ ml}$

Stok untuk 6 tikus, 7 hari = $5,4 \text{ mg}/6 \text{ ml} \times 7 = 37,8 \text{ mg}/42 \text{ ml}$

- b. Pembuatan larutan stok untuk 1 minggu =

Bobot rata-rata 1 tablet = $200 \text{ mg} = 0.2 \text{ gram}$

Kandungan zat aktif = 50 mg

Stok 1 minggu dengan labu takar 200 ml diperlukan zat aktif =

$37,8/42 \text{ ml} = x \text{ mg} / 200 \text{ ml} \rightarrow x = 180 \text{ mg}$

Bobot serbuk Natrium diklofenak yang ditimbang =

$50 \text{ mg} / \text{bobot rata-rata 1 tablet Na.diklofenak} = 200 \text{ mg}$

Maka, $50 \text{ mg}/200 \text{ mg} = 180 \text{ mg}/x \rightarrow \text{maka, } x = 720 \text{ mg} = 0,72 \text{ g}$

Cara pembuatan :

0,72 g serbuk Natrium diklofenak + lar.CMC 0,1%.

Volume pemberian = $1 \text{ ml} / 200 \text{ g} \times \text{BB tikus (g)}$

Lampiran 4. Data tekanan darah (mm Hg) tikus perlakuan

Tekanan darah hari ke-0

No	Normal	K(+)	K (-)	E 100	E 150	E 200
1	106	109	109	109	105	105
2	108	116	116	112	107	113
3	115	114	114	110	118	111
4	110	107	107	117	120	118
5	117	108	108	108	109	107
X	111.20	111.80	110.80	111.20	111.80	111.80
SD	4.658	3.962	3.962	3.564	6.760	5.119
SE	2.083	1.772	1.772	1.592	3.023	0.798

Tekanan darah hari ke-17

No	Normal	K(+)	K (-)	E 100	E 150	E 200
1	108	168	175	173	169	179
2	111	164	159	171	166	160
3	114	170	164	166	164	158
4	112	169	172	168	173	165
5	118	163	166	161	177	164
X	112.60	166.80	167.20	167.80	169.80	165.20
SD	3.715	3.114	6.380	4.658	5.263	8.228
SE	1.661	1.393	2.858	2.354	3.680	3.906

Tekanan darah hari ke-30

No	Normal	K(+)	K (-)	E 100	E 150	E 200
1	109	112	178	132	118	109
2	114	117	161	137	114	113
3	120	109	166	133	116	107
4	113	107	175	131	120	108
5	119	113	164	136	119	105
X	115.00	111.60	168.80	133.80	117.40	108.40
SD	4.528	3.847	7.328	2.588	2.408	2.966
SE	2.025	1.720	3.277	1.158	1.077	1.327

Lampiran 5. Analisis statistik hari ke-0, 17, 30

1. Tekanan darah hari ke- 0 tikus wistar jantan artritis yang diinduksi CFA

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
tek_drh H-0	30	111.10	4.374	105	120

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		tek_drh H-0
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	111.10
	Std. Deviation	4.374
Most Extreme Differences	Absolute	.184
	Positive	.184
	Negative	-.102
Kolmogorov-Smirnov Z		1.010
Asymp. Sig. (2-tailed)		.259

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway tikus wistar jantan artritis yang diinduksi CFA

Descriptives

Tek drh H₀

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
normal	5	111.20	4.658	2.083	105.42	116.98	106	117
K (+)	5	110.80	3.962	1.772	105.88	115.72	107	116
K (-)	5	110.80	3.962	1.772	105.88	115.72	107	116
E 100	5	111.20	3.564	1.594	106.78	115.62	108	117
E 150	5	111.80	6.760	3.023	103.41	120.19	105	120
E 200	5	110.80	5.119	2.289	104.44	117.16	105	118
Total	30	111.10	4.374	.798	109.47	112.73	105	120

Test of Homogeneity of Variances

Tek drh H₀

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.492	5	24	.229

ANOVA

Tek drh H₀

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.900	5	.780	.034	.999
Within Groups	550.800	24	22.950		
Total	554.700	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Tek drh H_0

Tukey HSD

(I) kel uji	(J) kel uji	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
normal	K (+)	.400	3.030	1.000	-8.97	9.77
	K (-)	.400	3.030	1.000	-8.97	9.77
	E 100	.000	3.030	1.000	-9.37	9.37
	E 150	-.600	3.030	1.000	-9.97	8.77
	E 200	.400	3.030	1.000	-8.97	9.77
K (+)	normal	-.400	3.030	1.000	-9.77	8.97
	K (-)	.000	3.030	1.000	-9.37	9.37
	E 100	-.400	3.030	1.000	-9.77	8.97
	E 150	-1.000	3.030	.999	-10.37	8.37
	E 200	.000	3.030	1.000	-9.37	9.37
K (-)	normal	-.400	3.030	1.000	-9.77	8.97
	K (+)	.000	3.030	1.000	-9.37	9.37
	E 100	-.400	3.030	1.000	-9.77	8.97
	E 150	-1.000	3.030	.999	-10.37	8.37
	E 200	.000	3.030	1.000	-9.37	9.37
E 100	normal	.000	3.030	1.000	-9.37	9.37
	K (+)	.400	3.030	1.000	-8.97	9.77
	K (-)	.400	3.030	1.000	-8.97	9.77
	E 150	-.600	3.030	1.000	-9.97	8.77
	E 200	.400	3.030	1.000	-8.97	9.77
E 150	normal	.600	3.030	1.000	-8.77	9.97
	K (+)	1.000	3.030	.999	-8.37	10.37
	K (-)	1.000	3.030	.999	-8.37	10.37
	E 100	.600	3.030	1.000	-8.77	9.97
	E 200	1.000	3.030	.999	-8.37	10.37
E 200	normal	-.400	3.030	1.000	-9.77	8.97
	K (+)	.000	3.030	1.000	-9.37	9.37
	K (-)	.000	3.030	1.000	-9.37	9.37
	E 100	-.400	3.030	1.000	-9.77	8.97
	E 150	-1.000	3.030	.999	-10.37	8.37

Homogeneous Subsets

Tek drh H_0

Tukey HSD^a

kel uji	N	Subset for alpha = .05
		1
K (+)	5	110.80
K (-)	5	110.80
E 200	5	110.80
normal	5	111.20
E 100	5	111.20
E 150	5	111.80
Sig.		.999

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

2. Tekanan darah hari ke-17 tikus wistar jantan artritis yang diinduksi CFA

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
tek_drh H-17	30	158.23	21.396	108	179



One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		tek_drh H-17
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	158.23
	Std. Deviation	21.396
Most Extreme Differences	Absolute	.329
	Positive	.166
	Negative	-.329
Kolmogorov-Smirnov Z		1.802
Asymp. Sig. (2-tailed)		.003

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway tikus wistar jantan arthritis yang diinduksi CFA

Descriptives

tek_drh H-17

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Normal	5	112.60	3.715	1.661	107.99	117.21	108	118
K(+)	5	166.80	3.114	1.393	162.93	170.67	163	170
K(-)	5	167.20	6.380	2.853	159.28	175.12	159	175
E 100	5	167.80	4.658	2.083	162.02	173.58	161	173
E 150	5	169.80	5.263	2.354	163.27	176.33	164	177
E 200	5	165.20	8.228	3.680	154.98	175.42	158	179
Total	30	158.23	21.396	3.906	150.24	166.22	108	179

Test of Homogeneity of Variances

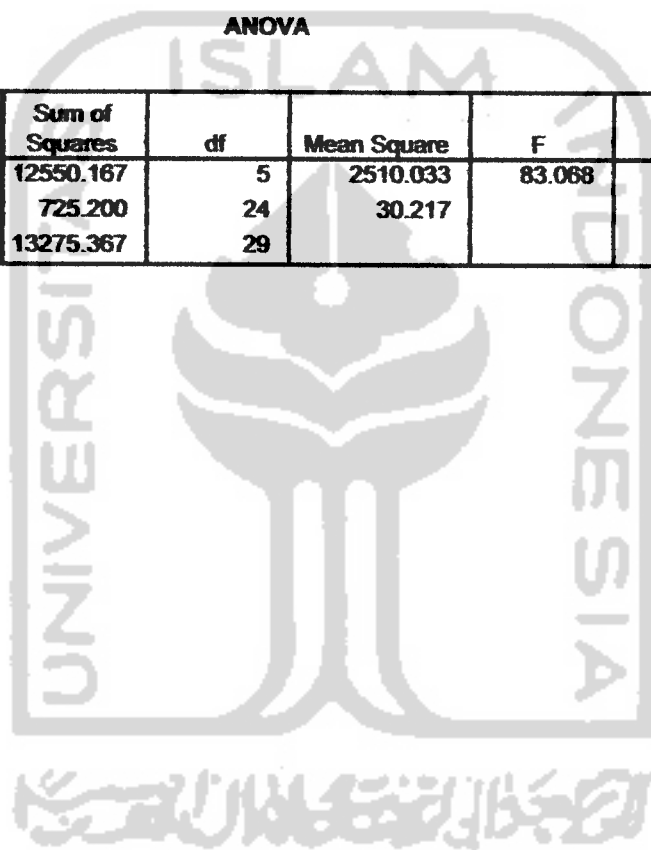
tek_drh H-17

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.755	5	24	.591

ANOVA

tek_drh H-17

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	12550.167	5	2510.033	83.068	.000
Within Groups	725.200	24	30.217		
Total	13275.367	29			



Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: tek_drh H-17

Tukey HSD

(I) kel_uji	(J) kel_uji	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	K(+)	-54.200*	3.477	.000	-64.95	-43.45
	K(-)	-54.600*	3.477	.000	-65.35	-43.85
	E 100	-55.200*	3.477	.000	-65.95	-44.45
	E 150	-57.200*	3.477	.000	-67.95	-46.45
	E 200	-52.600*	3.477	.000	-63.35	-41.85
K(+)	Normal	54.200*	3.477	.000	43.45	64.95
	K(-)	-.400	3.477	1.000	-11.15	10.35
	E 100	-1.000	3.477	1.000	-11.75	9.75
	E 150	-3.000	3.477	.952	-13.75	7.75
	E 200	1.600	3.477	.997	-9.15	12.35
K(-)	Normal	54.600*	3.477	.000	43.85	65.35
	K(+)	.400	3.477	1.000	-10.35	11.15
	E 100	-.600	3.477	1.000	-11.35	10.15
	E 150	-2.600	3.477	.974	-13.35	8.15
	E 200	2.000	3.477	.992	-8.75	12.75
E 100	Normal	55.200*	3.477	.000	44.45	65.95
	K(+)	1.000	3.477	1.000	-9.75	11.75
	K(-)	.600	3.477	1.000	-10.15	11.35
	E 150	-2.000	3.477	.992	-12.75	8.75
	E 200	2.600	3.477	.974	-8.15	13.35
E 150	Normal	57.200*	3.477	.000	46.45	67.95
	K(+)	3.000	3.477	.952	-7.75	13.75
	K(-)	2.600	3.477	.974	-8.15	13.35
	E 100	2.000	3.477	.992	-8.75	12.75
	E 200	4.600	3.477	.770	-6.15	15.35
E 200	Normal	52.600*	3.477	.000	41.85	63.35
	K(+)	-1.600	3.477	.997	-12.35	9.15
	K(-)	-2.000	3.477	.992	-12.75	8.75
	E 100	-2.600	3.477	.974	-13.35	8.15
	E 150	-4.600	3.477	.770	-15.35	6.15

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

tek_drh H-17

Tukey HSD^a

kel_uji	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
Normal	5	112.60	
E 200	5		165.20
K(+)	5		166.80
K(-)	5		167.20
E 100	5		167.80
E 150	5		169.80
Sig.		1.000	.770

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

3. Tekanan darah hari ke-30 tikus wistar jantan arthritis yang diinduksi CFA

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
tek_drh H-30	30	125.83	21.547	105	178

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		tek_drh H-30
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	125.83
	Std. Deviation	21.547
Most Extreme Differences	Absolute	.273
	Positive	.273
	Negative	-.167
Kolmogorov-Smirnov Z		1.497
Asymp. Sig. (2-tailed)		.023

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway tikus wistar jantan arthritis yang diinduksi CFA

Descriptives

tek_drh H-30

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Normal	5	115.00	4.528	2.025	109.38	120.62	109	120
K(+)	5	111.60	3.847	1.720	106.82	116.38	107	117
K(-)	5	168.80	7.328	3.277	159.70	177.90	161	178
E 100	5	133.80	2.588	1.158	130.59	137.01	131	137
E 150	5	117.40	2.408	1.077	114.41	120.39	114	120
E 200	5	108.40	2.966	1.327	104.72	112.08	105	113
Total	30	125.63	21.547	3.934	117.79	133.68	105	178

Test of Homogeneity of Variances

tek_drh H-30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.806	5	24	.011

ANOVA

tek_drh H-30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13022.967	5	2604.593	141.682	.000
Within Groups	441.200	24	18.383		
Total	13464.167	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: tek_drh H-30

Tukey HSD

(I) kel uji	(J) kel uji	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	K(+)	3.400	2.712	.806	-4.98	11.78
	K(-)	-53.800*	2.712	.000	-62.18	-45.42
	E 100	-18.800*	2.712	.000	-27.18	-10.42
	E 150	-2.400	2.712	.946	-10.78	5.98
	E 200	6.600	2.712	.184	-1.78	14.98
K(+)	Normal	-3.400	2.712	.806	-11.78	4.98
	K(-)	-57.200*	2.712	.000	-65.58	-48.82
	E 100	-22.200*	2.712	.000	-30.58	-13.82
	E 150	-5.800	2.712	.302	-14.18	2.58
	E 200	3.200	2.712	.842	-5.18	11.58
K(-)	Normal	53.800*	2.712	.000	45.42	62.18
	K(+)	57.200*	2.712	.000	48.82	65.58
	E 100	35.000*	2.712	.000	26.62	43.38
	E 150	51.400*	2.712	.000	43.02	59.78
	E 200	60.400*	2.712	.000	52.02	68.78
E 100	Normal	18.800*	2.712	.000	10.42	27.18
	K(+)	22.200*	2.712	.000	13.82	30.58
	K(-)	-35.000*	2.712	.000	-43.38	-26.62
	E 150	16.400*	2.712	.000	8.02	24.78
	E 200	25.400*	2.712	.000	17.02	33.78
E 150	Normal	2.400	2.712	.946	-5.98	10.78
	K(+)	5.800	2.712	.302	-2.58	14.18
	K(-)	-51.400*	2.712	.000	-59.78	-43.02
	E 100	-16.400*	2.712	.000	-24.78	-8.02
	E 200	9.000*	2.712	.030	.62	17.38
E 200	Normal	-6.600	2.712	.184	-14.98	1.78
	K(+)	-3.200	2.712	.842	-11.58	5.18
	K(-)	-60.400*	2.712	.000	-68.78	-52.02
	E 100	-25.400*	2.712	.000	-33.78	-17.02
	E 150	-9.000*	2.712	.030	-17.38	-.62

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

tek_drh H-30

Tukey HSD^a

kel uji	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
E 200	5	108.40			
K(+)	5	111.60	111.60		
Normal	5	115.00	115.00		
E 150	5		117.40		
E 100	5			133.80	
K(-)	5				168.80
Sig.		.184	.302	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

4. Persentase Peningkatan Tekanan Darah Hari ke 0-17 tikus wistar jantan arthritis yang diinduksi CFA

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
% perubahan tek_drh H 0-17	30	28.1590	12.72561	-.88	41.34

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		% perubahan tek_drh H 0-17
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	28.1590
	Std. Deviation	12.72561
Most Extreme Differences	Absolute	.298
	Positive	.177
	Negative	-.298
Kolmogorov-Smirnov Z		1.635
Asymp. Sig. (2-tailed)		.010

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway tikus wistar jantan arthritis yang diinduksi CFA

Descriptives

% prbhn tek drh H 0-17

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Normal	5	1.2621	1.36435	.61016	-.4320	2.9562	-.88	2.70
K(+)	5	33.5514	2.78566	1.24578	30.0926	37.0103	29.27	36.69
K(-)	5	33.5953	4.71568	2.10892	27.7400	39.4506	27.04	37.79
E 100	5	33.7017	2.41257	1.07894	30.7061	36.6973	30.36	36.99
E 150	5	34.1029	4.57042	2.04395	28.4280	39.7779	28.05	38.42
E 200	5	32.7407	5.39506	2.41274	26.0419	39.4396	28.48	41.34
Total	30	28.1590	12.72561	2.32337	23.4072	32.9109	-.88	41.34

Test of Homogeneity of Variances

% perubahan tek drh H 0-17

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.000	5	24	.031

ANOVA

% perubahan tek drh H 0-17

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4345.594	5	869.119	59.478	.000
Within Groups	350.700	24	14.612		
Total	4696.294	29			

Homogeneous Subsets

% prbhn tek_drh H 0-17

Tukey HSD^a

kel_uji	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
Normal	5	1.2621	
E 200	5		32.7407
K(+)	5		33.5514
K(-)	5		33.5953
E 100	5		33.7017
E 150	5		34.1029
Sig.		1.000	.993

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

5. Persentase Perubahan Tekanan Darah Hari ke 17-30 tikus wistar jantan artritis yang diinduksi CFA

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
% perubahan tek_darah H 17-30	30	-27.6025	23.15202	-64.22	5.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		% perubahan tek_darah H 17-30
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	-27.6025
	Std. Deviation	23.15202
Most Extreme Differences	Absolute	.206
	Positive	.173
	Negative	-.206
Kolmogorov-Smirnov Z		1.129
Asymp. Sig. (2-tailed)		.156

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway tikus wistar jantan arthritis yang diinduksi CFA

Descriptives

% perubahan tek_darah H 17-30

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Normal	5	2.0549	1.81273	.81068	-.1959	4.3057	.84	5.00
K(+)	5	-49.6652	7.54680	3.37494	-59.0355	-40.2948	-57.94	-40.17
K(-)	5	.9254	1.22260	.54676	-.5926	2.4435	-1.22	1.71
E 100	5	-25.4634	4.74459	2.12185	-31.3545	-19.5722	-31.06	-18.38
E 150	5	-44.6240	2.76699	1.23743	-48.0596	-41.1883	-48.74	-41.38
E 200	5	-48.8425	11.71343	5.23840	-63.3867	-34.2984	-64.22	-34.55
Total	30	-27.6025	23.15202	4.22696	-36.2476	-18.9573	-64.22	5.00

Test of Homogeneity of Variances

% perubahan tek_darah H 17-30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.146	5	24	.002

ANOVA

% perubahan tek darah H 17-30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14628.048	5	2925.610	76.619	.000
Within Groups	916.415	24	38.184		
Total	15544.463	29			



Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: % perubahan tek_darah H 17-30

Tukey HSD

(I) kel uji	(J) kel uji	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Normal	K(+)	51.72005*	3.90814	.000	39.6363	63.8038
	K(-)	1.12942	3.90814	1.000	-10.9543	13.2131
	E 100	27.51822*	3.90814	.000	15.4345	39.6019
	E 150	46.67883*	3.90814	.000	34.5951	58.7625
	E 200	50.89738*	3.90814	.000	38.8137	62.9811
K(+)	Normal	-51.72005*	3.90814	.000	-63.8038	-39.6363
	K(-)	-50.59064*	3.90814	.000	-62.6743	-38.5069
	E 100	-24.20183*	3.90814	.000	-36.2855	-12.1181
	E 150	-5.04122	3.90814	.787	-17.1249	7.0425
	E 200	-.82267	3.90814	1.000	-12.9064	11.2610
K(-)	Normal	-1.12942	3.90814	1.000	-13.2131	10.9543
	K(+)	50.59064*	3.90814	.000	38.5069	62.6743
	E 100	26.38880*	3.90814	.000	14.3051	38.4725
	E 150	45.54941*	3.90814	.000	33.4657	57.6331
	E 200	49.76796*	3.90814	.000	37.6843	61.8517
E 100	Normal	-27.51822*	3.90814	.000	-39.6019	-15.4345
	K(+)	24.20183*	3.90814	.000	12.1181	36.2855
	K(-)	-26.38880*	3.90814	.000	-38.4725	-14.3051
	E 150	19.16061*	3.90814	.001	7.0769	31.2443
	E 200	23.37916*	3.90814	.000	11.2955	35.4629
E 150	Normal	-46.67883*	3.90814	.000	-58.7625	-34.5951
	K(+)	5.04122	3.90814	.787	-7.0425	17.1249
	K(-)	-45.54941*	3.90814	.000	-57.6331	-33.4657
	E 100	-19.16061*	3.90814	.001	-31.2443	-7.0769
	E 200	4.21855	3.90814	.885	-7.8652	16.3023
E 200	Normal	-50.89738*	3.90814	.000	-62.9811	-38.8137
	K(+)	.82267	3.90814	1.000	-11.2610	12.9064
	K(-)	-49.76796*	3.90814	.000	-61.8517	-37.6843
	E 100	-23.37916*	3.90814	.000	-35.4629	-11.2955
	E 150	-4.21855	3.90814	.885	-16.3023	7.8652

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

% perubahan tek_darah H 17-30

Tukey HSD^a

kel. uji	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
K(+)	5	-49.6652		
D 3	5	-48.8425		
D 2	5	-44.6240		
D 1	5		-25.4634	
K(-)	5			.9254
Normal	5			2.0549
Sig.		.787	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 6. Foto alat pengukur tekanan darah (Sphygmomanometer)

