

Uji Efek Penurunan Tekanan Darah Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada Tikus Wistar Jantan

*Elin Yulinah Sukandar, Joseph Iskendarso Sigit, Noviana Puspita Dewi

Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang prevalensinya tinggi di Indonesia. Salah satu tanaman yang digunakan masyarakat luas untuk menurunkan tekanan darah adalah daun sirsak (*Annona muricata* L.). Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek penurunan tekanan darah dari ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb. Uji efek penurunan tekanan darah dilakukan dengan dua metode, yaitu uji diuretik dan saluretik dengan obat pembanding furosemid, serta pengukuran tekanan darah secara noninvasif dengan AD Instrument menggunakan obat pembanding atenolol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mulai dosis 25 mg/kg bb memiliki efek diuretik lemah dibandingkan dengan furosemid dan tidak memiliki efek saluretik. Ekstrak etanol daun sirsak mulai dosis 25 mg/kg bb juga dapat menghambat peningkatan tekanan darah sistol setelah induksi adrenalin pada pemberian secara oral terhadap tikus Wistar jantan.

Kata Kunci: antihipertensi, daun sirsak, diuretik, sistol

Abstract

Hypertension is one of the high prevalence disease in Indonesia. Soursop (*Annona muricata* L.) leaves has been known by people can decrease systolic blood pressure. The objective of this research is to test the effect of soursop leaves extract doses of 25 mg/kg bw, 50 mg/kg bw, and 100 mg/kg bw as antihypertension agent in male rats Wistar. In this research, antihypertensive effect carried out by two methods, the diuretic test with furosemide as a comparator drug and blood pressure measurements with the AD Instrument with atenolol as a comparator drug. From this research it is known that soursop leaf ethanol extract doses of 25 mg/kg bw has a weak diuretic effect compared with furosemide and have no mechanism of sodium ion excretion in the urine. Soursop leaf ethanol extract doses of 25 mg/kg bw also can inhibit an increase in systolic blood pressure after administration of adrenaline to male Wistar rats.

Keywords: antihypertensive, soursop leaves, diuretic, systole

Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakit yang menjadi perhatian khusus masyarakat. Prevalensi penyakit kardiovaskular terus meningkat setiap tahunnya. Salah satu penyakit kardiovaskular yang memiliki prevalensi tinggi adalah hipertensi. Hipertensi merupakan gangguan sistem peredaran darah yang menyebabkan kenaikan tekanan darah lebih dari normal (140/90 mmHg) (Chobanian 2003). Penyakit hipertensi atau tekanan darah tinggi dapat meningkatkan resiko penyakit jantung koroner, gagal ginjal, demensia, stroke, dan sebagainya.

Hipertensi merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah pneumonia dan cedera intrakranial, yakni mencapai 4,81 % dari populasi kematian pada pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia (Kemenkes 2011). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) Balitbangkes tahun 2007 menunjukkan prevalensi hipertensi nasional mencapai 31,7 %. Angka prevalensi hipertensi di Indonesia ini lebih tinggi dibandingkan dengan beberapa negara ASEAN

seperti Singapura (27,3 %), Thailand (22,7 %), dan Malaysia (20%) (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan 2008).

Pengubahan gaya hidup penting dilakukan bagi orang penderita hipertensi untuk memperkecil resiko kematian. Upaya yang dapat dilakukan adalah dengan mengontrol berat badan, olahraga, tidak mengonsumsi minuman beralkohol, membatasi mengonsumsi makanan berlemak, mengurangi asupan garam, tidak merokok, dan hidup teratur. Selain dengan perubahan gaya hidup, hipertensi juga dapat dikurangi dengan menggunakan obat-obatan antihipertensi. Obat-obat hipertensi dapat bekerja pada berbagai macam mekanisme seperti diuretik, antagonis kalsium, inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), inhibitor angiotensin, dan inhibitor renin.

Obat bahan alam banyak menjadi alternatif dalam pengobatan suatu penyakit. Di Indonesia, banyak tumbuhan yang telah digunakan untuk mengatasi berbagai macam penyakit. Salah satu tumbuhan yang secara tradisional digunakan sebagai obat adalah

* Penulis korespondensi. Email: elin@fa.itb.ac.id

sirsak. Sirsak secara tradisional sudah digunakan untuk pengobatan kanker, penurunan gula darah, antibakteri, antihipertensi, vasodilator, antispasmodik, memiliki aktivitas kardio depresan pada hewan (Feng 1962). Studi lebih lanjut telah dilakukan untuk melihat efek hipotensi daun sirsak (Carbajal 1991). Terdorong oleh beberapa kenyataan tersebut, maka pada penelitian ini akan diuji efek penurunan tekanan darah dari daun sirsak pada tikus Wistar jantan.

Percobaan

Bahan

Daun sirsak dikumpulkan dari daerah Subang, Jawa Barat kemudian dilakukan determinasi di Herbarium Bandungense, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung, furosemid, atenolol, adrenalin, dekstrosa 5 %, aqua dm, amil alkohol, kloroform, pereaksi Dragendorff, pereaksi Mayer, pereaksi Liebermann-Burchard, amonia, toluena, butanol, asam asetat, asam klorida pekat, asam sulfat, benzena, eter, natrium asetat, Carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na), besi (III) klorida, serbuk magnesium, gelatin, natrium hidroksida, pereaksi Steasny, kloroform.

Hewan Uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur Wistar dengan berat badan 150-250 gram, berumur 2-3 bulan, sehat, dan memiliki aktivitas normal yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung.

Cara Kerja

Pembuatan dan Penyiapan Bahan Uji: Penyiapan bahan meliputi pengumpulan bahan, determinasi, dan pengolahan bahan sampai menjadi simplisia daun sirsak. Daun sirsak dikumpulkan dari daerah Subang, Jawa Barat kemudian dilakukan determinasi di Herbarium Bandungense, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung dengan tujuan untuk memastikan kebenaran identitas bahan. Daun sirsak diambil dan dipisahkan dari tangkai, kemudian dicuci dan ditiriskan, dikeringkan dengan menggunakan lemari pengering bersuhu 42 °C, dan digiling hingga menjadi serbuk simplisia. Ekstrak diperoleh dengan mengekstraksi 1,5 kg simplisia daun sirsak menggunakan alat refluks dengan 9 L etanol 96 %. Ekstrak cair dipekatkan dengan rotavapor hingga diperoleh ekstrak kental.

Penapisan Fitokimia: Penapisan ekstrak meliputi pemeriksaan adanya golongan senyawa tertentu seperti alkaloid, flavonoid, saponin, kuinon, tanin, fenol, dan steroid/triterpenoid.

Karakterisasi ekstrak: Karakterisasi ekstrak meliputi pemeriksaan bobot jenis, kadar air, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, susut pengeringan.

Uji Diuretik: Pengujian efek diuretik dilakukan dengan metode Lipschitz yang dimodifikasi dengan menggunakan kandang metabolik. Parameter yang diukur adalah volume urin selama 24 jam dengan pengamatan setiap satu jam sekali selama enam jam, kemudian pengamatan diakumulasi selama sisa 18 jam. Selain volume urin, diamati warna dan pH urin yang dihasilkan, serta perhitungan kadar natrium di dalam urin dengan menggunakan metode AAS. Sebelum diuji, hewan dipuasakan selama 18 jam. Sesaat sebelum pengujian diberikan loading water kepada hewan berupa air demineralisata hangat 50 mL/kg bb. Hewan dibagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, pembanding furosemid 2,6 mg/kg bb, dan kelompok ekstrak 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb.

Uji Antihipertensi dengan Adrenalin sebagai Penginduksi: Pengujian ini dilakukan dengan memberikan bahan uji sebagai terapi preventif. Pada tahap ini digunakan enam kelompok hewan, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, pembanding atenolol 9 mg/kg bb, dan kelompok ekstrak 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb. Zat uji diberikan secara oral. Pengukuran tekanan darah sistol dan frekuensi denyut jantung dilakukan sebelum terapi, satu jam setelah terapi, dan empat menit setelah pemberian adrenalin 1,2 µg/kg bb sebagai penginduksi secara intraperitoneal menggunakan alat pengukur tekanan darah noninvasif (AD Instrument).

Hasil dan Pembahasan

Karakterisasi Ekstrak

Penapisan fitokimia ekstrak etanol daun sirsak menunjukkan hasil positif terhadap senyawa flavanoid, kuinon, tanin, fenol, dan steroid/triterpenoid dan hasil negatif terhadap alkaloid dan saponin (Tabel 1).

Tabel 1. Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Sirsak

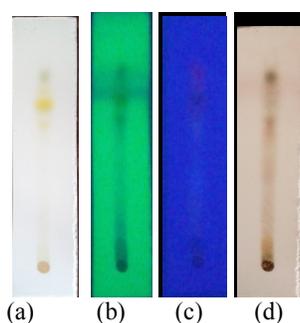
Kandungan	Hasil Penapisan
Alkaloid	-
Flavonoid	+
Steroid/triterpenoid	+
Tanin	+
Saponin	-
Kuinon	+
Fenol	+

Keterangan: (+) = menunjukkan hasil positif
(-) = menunjukkan hasil negatif

Hasil karakterisasi mutu ekstrak etanol daun sirsak menunjukkan rendemen sebesar 5,91 % b/b, kadar air sebesar 15,00 % v/b, kadar sari larut air 13,08 % b/b, kadar sari larut etanol 21,47 % b/b, bobot jenis 0,84 g/mL dan susut pengeringan 20,11 % b/b (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Parameter	Nilai
Rendemen (%)	5,91
Kadar sari larut air (%)	13,08
Kadar sari larut etanol (%)	21,47
Bobot jenis 5 % etanol (g/mL)	0,84
Kadar air (%)	15,00
Susut pengeringan (%)	20,11



Gambar 1. Kromatogram lapis tipis pemantauan ekstrak, fase gerak etil asetat - asam format - air (24: 1: 1), (a) di bawah sinar tampak, (b) di bawah sinar UV λ 254 nm, (c) di bawah sinar UV λ 366 nm, (d) setelah disemprot H_2SO_4 10 % dalam metanol.

Pemantauan ekstrak dilakukan secara kromatografi lapis tipis (KLT) silika gel GF₂₅₄ yang diamati di bawah sinar tampak, sinar UV pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm, serta diamati dengan penampak bercak H_2SO_4 10 % dalam metanol. Hasil pemantauan dapat dilihat pada Gambar 1.

Uji Diuretik

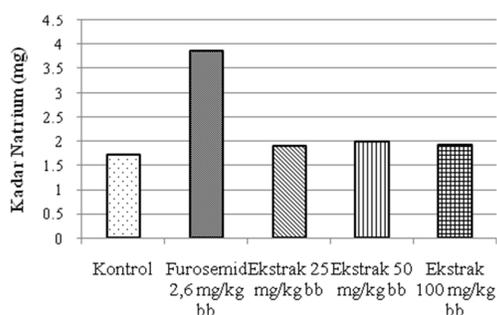
Hasil penelitian menunjukkan bahwa furosemid mulai bekerja mulai jam ke-1 dimana terdapat perbedaan bermakna volume urin yang dihasilkan terhadap kontrol ($p=0,032$). Volume urin kumulatif kelompok ekstrak dosis 50 mg/kg bb memberikan perbedaan bermakna terhadap kontrol pada jam kedua ($p=0,035$). Sedangkan pada kelompok dosis 25 mg/kg bb dan 100 mg/kg bb memberikan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol mulai pada jam ketiga ($p=0,016$ dan $p=0,031$).

Persentase volume urin yang dihasilkan pada jam ke-24 oleh kelompok, furosemid terhadap rata-rata *loading water* yang diberikan adalah $150,05 \pm 7,22$ %. Hal ini menunjukkan bahwa sebagai diuretik, furosemid mampu menghasilkan volume urin total yang lebih besar dari *loading water*. Persentase volume urin total ekstrak 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb berturut-turut adalah $110,62 \pm 8,09$ %, $112,82 \pm 11,50$ %, dan $111,46 \pm 10,38$ %. Persentase volume urin yang dikeluarkan oleh kelompok ekstrak 25 mg/kg bb tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok ekstrak 50 mg/kg bb dan 100 mg/kg bb ($p=0,305$ dan $p=0,604$). Persentase volume urin pada kelompok ekstrak 50 mg/kg bb juga tidak menunjukkan perbedaan secara statistik terhadap kelompok ekstrak 100 mg/kg bb ($p=0,604$). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak mulai dosis 25 mg/kg bb memberikan efek diuretik karena mampu menghasilkan volume urin total yang lebih besar dari *loading water*.

Hasil analisis kadar natrium dalam urin pada kelompok furosemid menunjukkan adanya perbedaan bermakna natrium yang ada di dalam urin bila dibandingkan terhadap kelompok kontrol ($p=0,004$). Sedangkan pada kelompok ekstrak 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb menunjukkan tidak adanya perubahan yang bermakna secara statistik dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p=0,337$, $p=0,328$, dan $p=0,403$). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak tidak memiliki efek saluretik.

Tabel 3. Profil Urin Tiap Kelompok Setelah 24 Jam

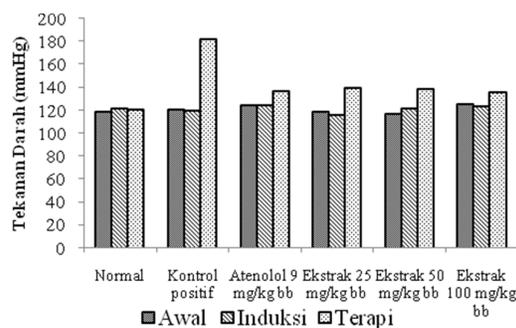
	Kelompok				
	Kontrol	Furosemid 2,6 mg/kg bb	Ekstrak 25 mg/kg bb	Ekstrak 50 mg/kg bb	Ekstrak 100 mg/kg bb
Volume total	$7,02 \pm 0,76$	$14,10 \pm 1,65$	$10,52 \pm 0,58$	$11,24 \pm 0,73$	$10,88 \pm 1,30$
<i>Loading water</i> (mL)	$8,75 \pm 0,28$	$9,38 \pm 0,82$	$9,51 \pm 0,08$	$9,96 \pm 0,75$	$9,76 \pm 1,12$
Volume (%)	$80,15 \pm 7,53$	$150,05 \pm 7,22$	$110,62 \pm 8,09$	$112,82 \pm 11,50$	$111,46 \pm 10,38$
pH	$7,40 \pm 0,89$	$6,70 \pm 0,45$	$7,27 \pm 0,69$	$6,70 \pm 0,57$	$7,30 \pm 0,67$
Warna	Kuning jernih	Kuning jernih	Kuning jernih	Kuning jernih	Kuning jernih



Gambar 3. Profil kadar natrium dalam urin setelah 24 jam.

Berdasarkan hasil uji diuretik di atas, dapat dilihat bahwa ekstrak etanol daun sirsak mulai dosis 25 mg/kg bb dapat menurunkan tekanan darah dengan mengeluarkan air tetapi tidak diimbangi dengan pengeluaran ion natrium. Ekskresi air dapat menurunkan volume darah dan *cardiac output*, sehingga dapat menurunkan tekanan darah. Namun, penurunan volume darah tidak diikuti dengan pengeluaran ion natrium sehingga efek penurunan tekanan darah dari mekanisme diuretik ini tidak terlalu kuat.

Uji Pengaruh Ekstrak Pada Metode Induksi dengan Adrenalin



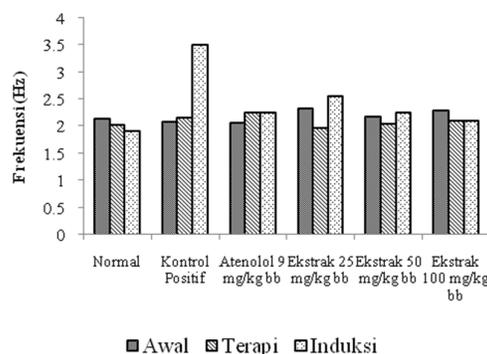
Gambar 4. Profil tekanan darah sistol

Hasil pengukuran terhadap tekanan darah sistol menunjukkan bahwa pada kelompok normal tidak memberikan perubahan yang bermakna antara T0, T1, dan T2. Hal ini membuktikan tidak adanya pengaruh dekstrosa 5 % sebagai pengencer adrenalin. Sementara kelompok kontrol positif mengalami perubahan yang bermakna antara T2 dengan T0 ($p=0,003$). Kelompok kontrol positif hanya diberi pembawa, sehingga terapi tidak memiliki efek pada saat adrenalin diberikan. Pada kelompok ekstrak 25 mg/kg bb dan 50 mg/kg bb juga mengalami perubahan bermakna antara T2 dengan T0 ($p=0,041$

dan $p=0,010$), tetapi perubahan itu tidak sebesar pada kelompok kontrol positif. Pada kelompok atenolol 9 mg/kg bb dan ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/kg bb tidak mengalami perubahan bermakna antara T0 dan T2 ($p=0,052$ dan $p=0,158$).

Efek kenaikan tekanan darah dapat dilihat dari selisih sistol T2-T0 yang dibandingkan terhadap kelompok kontrol positif. Dari hasil pengujian dapat dilihat bahwa kelompok normal dan ekstrak 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol positif ($p<0,001$). Kelompok ekstrak 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb tidak berbeda bermakna terhadap kelompok atenolol 9 mg/kg bb ($p=0,234$, $p=0,229$, dan $p=0,933$). Kenaikan tekanan darah sistol kelompok ekstrak 25 mg/kg bb tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok ekstrak 50 mg/kg bb dan 100 mg/kg bb ($p=0,989$ dan $p=0,204$). Kenaikan tekanan darah sistol pada kelompok ekstrak 50 mg/kg bb juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap kelompok ekstrak 100 mg/kg bb ($p=0,119$). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mulai dosis 25 mg/kg bb memiliki efek penurunan tekanan darah yang sebanding dengan atenolol.

Selain tekanan darah, dari metode pengukuran tekanan darah menggunakan *tail cuff* juga dapat diperoleh informasi frekuensi denyut jantung. Induksi menggunakan adrenalin dapat meningkatkan denyut jantung dan *cardiac output*, sehingga tekanan darah pun akan meningkat.



Gambar 5. Profil frekuensi denyut jantung.

Hasil pengukuran menunjukkan bahwa pada kelompok normal tidak terjadi perbedaan yang bermakna pada setiap pengukuran. Pada kelompok kontrol positif yang tidak diterapi terjadi peningkatan frekuensi denyut jantung hingga $3,5 \pm 0,36$ Hz setelah pemberian adrenalin, nilai ini berbeda bermakna dengan pengukuran pada T0 ($p=0,008$). Artinya, pada kelompok kontrol positif terbentuk model hewan

hipertensi. Pengukuran frekuensi T2 pada kelompok atenolol, ekstrak 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna jika dibandingkan terhadap frekuensi T0 masing-masing kelompok ($p=0,200$, $p=0,575$, $p=0,736$, dan $p=0,176$). Berdasarkan hasil tersebut, dapat dinyatakan bahwa ekstrak etanol daun sirsak memiliki efek blokade pada reseptor β .

Kesimpulan

Hasil pengujian efek diuretik menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mulai dosis 25mg/kg bb memiliki aktivitas diuretik yang lebih lemah dibandingkan furosemid 2,6 mg/kg bb dan tidak memiliki efek saluretik.

Kenaikan tekanan darah sistol pada kelompok atenolol 9 mg/kg bb, ekstrak etanol daun sirsak 25 mg/kg bb, 50 mg/kg bb, dan 100 mg/kg bb berbeda bermakna terhadap kelompok kontrol. Kenaikan tekanan darah sistol pada ekstrak etanol daun sirsak 25 mg/kg bb tidak berbeda bermakna terhadap kelompok atenolol 9 mg/kg bb. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak 25 mg/kg bb memiliki aktivitas penghambatan terhadap reseptor adrenalin.

Daftar Pustaka

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2008, Riset Kesehatan Dasar (Riskedas) 2007, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 111.

Carbajal D, Casacoa A, Arruzabalaa L, Gonzaleza R, Fuentes V, 1991, Pharmacological Screening of Plant Decoctions Commonly Used in Cuban Folk Medicine, *J. Ethnopharmacol.* 33(1-2): 21–24.

Chobanian AV, 2003, The Seventh Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), U.S. Department of Health and Human Services, 1206-1252.

Feng PC, Haynes LJ, Magnus KE, Plimmer JR, 1964, Pharmacological screening of some West Indian medicinal plants, *J. Pharm. Pharmacol.* 16: 556–561.

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011, Profil Kesehatan Indonesia 2010, Jakarta, 41-42.