

MODEL HIPERTENSI DENGAN PENGINDUKSI PAKAN TINGGI LEMAK

Laporan Tugas Akhir

**Lira Salmi Oktafia
11161173**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

MODEL HIPERTENSI DENGAN PENGINDUKSI PAKAN TINGGI LEMAK

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Lira Salmi Oktafia

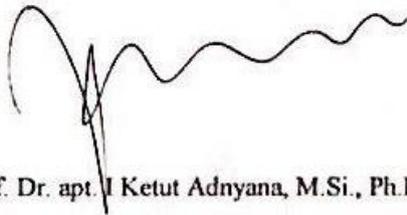
11161173

Bandung, 24 Agustus 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Prof. Dr. apt. I Ketut Adnyana, M.Si., Ph.D.)



(Dr. Patonah Hasinum., M.Si., Apt)

ABSTRAK

MODEL HIPERTENSI DENGAN PENGINDUKSI PAKAN TINGGI LEMAK

Oleh :

Lira Salmi Oktafia

11161173

Model hewan coba telah banyak memberikan kontribusi pada penemuan ilmiah selama bertahun-tahun. Model hewan digunakan sebagai pengganti dan belum tentu semua model sama dengan subjek yang dimodelkan. Oleh karena itu, pemilihan model hewan yang tepat untuk mempelajari dan memahami pengaruh lingkungan dan gen terhadap patogenesis suatu penyakit sangat penting. Hipertensi ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik. Penelitian ini bertujuan untuk Mengetahui Apakah induksi pakan tinggi lemak dan fruktosa dapat digunakan pada model hewan hipertensi. Penelitian dilakukan pada tikus Wistar jantan yang di induksi dengan makanan tinggi lemak dan fruktosa dengan metode pengukuran tekanan darah . Parameter yang diukur yaitu tekanan darah sistolik dan diastolik. Pemberian pakan tinggi lemak dan fruktosa dapat menaikkan tekanan darah arteri rerata (MAP) secara signifikan ($p < 0,05$). Hal tersebut menandakan bahwa pemberian makanan tinggi lemak selama 14 hari sudah dapat membuat model hewan hipertensi yang di tandai dengan kenaikan tekanan darah.

Kata kunci: Hipertensi, Pakan tinggi lemak, Tekanan Darah dan Fruktosa.

ABSTRACT

HIPERTENSION MODEL WITH HIGH FAT INDUCTION INDICATORS

By :

Lira Salmi Oktafia

11161173

Model experimental animals has contributed much in scientific discovery over the years. Animal models used as substitutes and not necessarily all the same model with the subject modeled. Therefore, the selection of the animal model appropriate for studying and understanding the influence of environment and genes on the pathogenesis of a disease is very important. Hypertension is characterized by increased systolic and diastolic blood pressure. This study aims to Determine Whether the induction of feed high in fat and fructose can be used in animal models of hypertension. Research carried out on male Wistar rats that induction with high-fat foods and fructose by the method of blood pressure measurement. The parameters measured were systolic and diastolic blood pressure. Feeding of high fat and fructose can raise blood pressure artery the average (MAP) significantly ($p < 0.05$). It indicates that the administration of high-fat foods for 14 days can already make an animal model of hypertension characterized by an increase in blood pressure.

Keywords: Hypertension, high Feed fat, Blood Pressure and Fructose.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena dengan rahmat, karunia serta taufik dan hidayah-Nya lah Skripsi Penelitian yang berjudul “Model Hipertensi Dengan Penginduksi Pakan Tinggi Lemak ” dapat diselesaikan.

Penulisan Skripsi Penelitian ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat Tugas Akhir II pada Jurusan Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Skripsi Penelitian ini tidak akan selesai tanpa adanya bimbingan serta bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung selama penyusunan Skripsi penelitian ini. Ucapan terima kasih ini penulis tujuakan kepada :

1. Bapak Dr. apt . Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes. selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana
2. Bapak Prof. I Ketut Adnyana, Ph.D., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama, yang telah meluangkan waktunya serta memberikan pengarahan dan masukan dengan tulus dan penuh kesabaran kepada penulis dalam menyusun Skripsi Penelitian.
3. Ibu Dr. Patonah Hasinum., M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing Serta, yang telah meluangkan waktunya serta memberikan saran dan arahan dengan tulus dan penuh kesabaran kepada penulis dalam menyusun Skripsi Penelitian.
4. Ibu Nita Selfiana, M.Si, Apt selaku dosen wali.
5. Kepada para dosen pengajar dan staf akademik atas bantuan yang diterima selama mengikuti perkuliahan di Universitas Bhakti Kencana Bandung
6. Kedua Orang Tua, Tante dan om , serta adik tercinta atas semua doa, semangat, dukungan, dan kasih sayang yang tidak pernah surut, serta perhatian baik moril ataupun materil yang sangat tidak ternilai harganya bagi penulis.
7. Rekan satu Bimbingan Penelitian Skripsi yang telah melaksanakan bimbingan serta berjuang bersama penulis dalam menyelesaikan Skripsi Penelitian ini.
8. M. yusuf , sahabat- sahabat yang selama proses penelitian telah membantu, menemani, memberikan saran dan motivasi, serta memberikan dukungan bagi penulis dalam penyusunan Skripsi Penelitian ini.
9. Teman- Teman angkatan 2016 khususnya kelas FA4 yang sama-sama berjuang dan selalu memberikan dukungan, saling mendoakan, dan menyemangati dalam penyelesaian Tgas Akhir ini.

Dalam penyajian Skripsi Penelitian ini penulis menyadari masih belum mendekati kesempurnaan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan koreksi dan saran yang sifatnya membangun sebagai bahan masukan yang bermanfaat demi perbaikan dan peningkatan diri dalam bidang ilmu pengetahuan. Akhir kata, semoga skripsi Penelitian ini dapat dimanfaatkan dan dapat memberikan sumbangsih pemikiran untuk perkembangan pengetahuan bagi penulis maupun bagi pihak yang berkepentingan.

Bandung, 12 juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	iii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	Error! Bookmark not defined.
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian	2
I.4 Hipotesis	2
I.5 Tempat dan waktu Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II. 1 Hipertensi	12
II.1.1 Definisi	12
II.1.2 Etiologi	12
II.1.3 Klasifikasi Hipertensi	12
II.1.4 Diagnosis	6
II.1.5 Patofisiologi Hipertensi	7
II.1.6 Terapi Non Farmakologi	8
II.1.7 Terapi Farmakologi	9
II.1.8 Metode Pengukura Tekanan Darah	10
II. 2 Model Hewan	10
II.2.1 Tikus Putih (Rattus novergicus)	10

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	15
III.1 Penyiapan Bahan	15
III.2. Pembuatan Pakan Tinggi Lemak	15
III.3. Pembuatan Fruktosa	15
III.4. Pemilihan Dan Penyiapan Hewan Uji	15
III.5. Perlakuan Terhadap Hewan Uji	16
III.8. Pengukuran Tekanan Darah	17
III.9. Analisis Data	17
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	18
VI.1. Pembuatan CMC	18
VI.2 Pembuatan Makanan Tinggi Lemak dan Minuman Fruktosa	18
VI.3 Pengelompokan hewan uji	18
VI.4. Pengukuran Tekanan Darah	19
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	21
VI.1 Hasil Berat Badan Hewan Uji	21
VI.5 Hasil Analisis Tekanan Darah Hewan Uji	22
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	23
VI.1 Kesimpulan	23
VI.2 Saran	23
DAFTAR PUSTAKA	24
LAMPIRAN	26

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Klasifikasi hipertensi	5
Table II.2 Modifikasi Gaya Hidup Dalam Pengelolaan Hipertensi	8
Tabel II.3 Data fisiologis normal tikus	11
Tabel II.4 Lokasi injeksi, volume sediaan dan ukuran jarum pada tikus	14
Tabel III.1 Komposisi pakan Tinggi Lemak	18
Tabel VI.1 Hasil Berat Badan Hewan Uji	21
Tabel VI.2 Hasil Mean Arterial Pressure (MAP) dan Standar deviasi (SD) hari ke 0, 7 dan 14	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar II 1 : Cara memegang tikus untuk tujuan injeksi	13
Gambar V.1 : Prosedur Pengukuran Tekanan Darah	19

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Persetujuan Komisi Etik	26
Lampiran 2. Dokumentasi pengujian	27
Lampiran 3. Hasil Pengukuran Tekanan Darah Sitolik, Diastolik, dan MAP	29
Lampiran 4 Hasil Bobot Badan Hewan Uji	30
Lampiran 5. Hasil Analisis SPSS	31

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADH	Anti Diureik Hormon
ARB	Angiotensin Reseptor Beta
BMI	Body Mass Index
MAP	Mean Arterial Pressure
TDS	Tekanan Darah Sistolik
TDD	Tekanan Darah Diastolik

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Secara umum hipertensi dikenal sebagai penyakit kardiovaskular. Diperkirakan pada tahun 2016 telah menyebabkan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular, dengan persentase 44% dari seluruh kematian di dunia (WHO, 2018). Prevalensi hipertensi meningkat dengan pesat dan merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di Negara Negara berkembang. Pada tahun 2000, hampir 1 miliar orang dewasa menderita hipertensi dan diperkirakan akan meningkat menjadi 1,56 miliar pada tahun 2025 (WHO, 2013) . Prevalensi hipertensi di Indonesia masih cukup tinggi sebesar 34,11% terlihat dari hasil pengukuran tekanan darah pada penduduk berusia 18 tahun ke atas (Kementerian Kesehatan RI , 2018). Hipertensi merupakan penyakit yang sering dijumpai di masyarakat maju dan berkembang, baik pria maupun wanita, tua maupun muda bisa menderita penyakit ini, serta gejalanya tidak terasa (Winarti & Marwati, 2009). Hipertensi disebut juga sebagai *silent killer* yang merupakan faktor risiko utama dari perkembangan/ penyebab penyakit jantung dan stroke, bila tidak terkontrol akan menyebabkan kerusakan pada organ tubuh lainnya, seperti ginjal, mata, otak dan kelumpuhan organ-organ gerak (Winarti & Marwati, 2009).

Hipertensi adalah keadaan dimana terjadi kenaikan tekanan darah secara terus menerus $\geq 140/90$ mmHg (WHO, 2003). Kriteria ini menunjukkan resiko pada penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan penyakit hipertensi yang masih cukup tinggi sehingga perlu mendapat perhatian medis (Susilawati et al., 2018). Klasifikasi tekanan darah menurut (JNC VII, 2003), seseorang apabila dikatakan sudah mengalami prehipertensi jika tekanan darah antara 120-139 mmHg pada sistolik dan 80- 89 mmHg pada diastolik. Salah satu yang menjadi penyebab hipertensi adalah gaya hidup yang kurang sehat. Gaya hidup yang dimaksud dapat diklasifikasikan menjadi beberapa komponen yang berkaitan dengan kejadian hipertensi yaitu terdiri dari minum kopi, merokok, dan minum alkohol.

Penyakit Hipertensi dapat diatasi dengan obat-obatan golongan antihipertensi yaitu Diuretik, penyekat beta, penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI), penghambat reseptor angiotensin (ARB), dan antagonis kalsium dianggap sebagai obat antihipertensi utama. Beberapa dari kelas obat ini (misalnya diuretik dan antagonis kalsium) mempunyai subkelas dimana perbedaannya terlihat dari mekanisme kerja, penggunaan

klinis atau efek samping yang ditimbulkan. Agonis alfa 2 sentral, penyekat alfa, penghambat adrenergik, dan vasodilator digunakan sebagai obat alternatif pada pasien-pasien tertentu disamping obat utama.(Bina et al., 2006)

Hewan model adalah hewan yang digunakan untuk suatu model dalam penelitian eksperimental mengatasi masalah pada praktek klinik dan untuk mengembangkan metode dan juga untuk meredakan dan menyembuhkan penyakit atau kecacatan pada manusia (Chow.p, 2008). Menurut definisi jenis hewan model yang dapat digunakan dalam penelitian adalah hewan-hewan yang memiliki karakteristik yang mirip dengan manusia. Hewan yang sepenuhnya mempunyai karakteristik yang sama dengan manusia adalah jenis primata nonmanusia misalnya simpanse. Namun simpanse sudah langka keberadaannya sehingga tidak dapat digunakan pada penelitian. Adapun hewan yang dapat digunakan pada penelitian yaitu mencit, tikus, kelinci,dll.

Hewan model yang akan digunakan dalam penelitian harus diinduksi terlebih dahulu dengan penyakit yang sama sehingga kondisinya sama dengan kondisi pada manusia dimana penelitian ini mencari alternatif hewan coba untuk penyakit hipertensi yang mudah didapat dan mudah penanganannya. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih wistar jantan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah induksi pakan tinggi lemak dan fruktosa dapat digunakan pada model hewan hipertensi

1.2 . Rumusan masalah

Apakah induksi pakan tinggi lemak dan fruktosa dapat digunakan pada model hewan hipertensi?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Mengetahui Apakah induksi pakan tinggi lemak dan fruktosa dapat digunakan pada model hewan hipertensi

1.4. Hipotesis penelitian

Diduga induksi pakan tinggi lemak dan fruktosa dapat digunakan pada model hewan hipertensi

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan januari hingga bulan maret 2020 yang dilakukan di Laboratorium farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana jl. Soekarno-Hatta No. 754 Bandung

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Hipertensi

II.1.1 Definisi

Hipertensi adalah penyakit umum yang hanya didefinisikan sebagai tekanan darah arteri (BP) yang terus meningkat (Dipiro J dkk,2016). Berdasarkan JNC VII seorang dikatakan mengalami hipertensi jika tekanan sistolik 140 mmHg atau lebih dan diastolik 90 mmHg atau lebih. Tekanan darah tinggi bisa menyebabkan kerusakan ginjal, dan menimbulkan resiko serangan jantung, stroke, dan kardiovaskular lainnya. Penyebab 3 dari 5 kasus gagal jantung pada wanita adalah tekanan darah tinggi. Tekanan darah tinggi biasanya tidak menimbulkan gejala apapun pada tahap awal. Gejala yang berhubungan dengan tekanan darah tinggi bias meliputi: nafas tersengal (dyspnea), kelelahan, pusing, atau pingsan (sinkop), nyeri dada, bengkak (edema) di pergelangan kaki, warna kebiruan pada bibir dan kulit (sianosis), denyut nadi, sakit kepala (Dipiro, 2016)

II.1.2. Etiologi

Menurut Herbert Benson, dkk, hipertensi berdasarkan etiologinya dibedakan menjadi dua, yaitu:

1) Hipertensi primer merupakan hipertensi yang tidak jelas penyebabnya, hal ini ditandai dengan terjadinya peningkatan kerja jantung akibat penyempitan pembuluh darah tepi. Lebih dari 90% kasus hipertensi yang termasuk dalam kelompok ini. Penyebabnya adalah gaya hidup, faktor genetik, dan lingkungan.

2) Hipertensi sekunder, yaitu merupakan hipertensi yang disebabkan oleh penyakit sistemik lain yaitu, seperti renal arteri stenosis, hyperldosteronism, hyperthyroidism, pheochromocytoma, gangguan hormon dan penyakit sistemik lainnya. Prevalensinya hanya sekitar 5-10% dari seluruh penderita hipertensi (Herbert Benson, dkk 2012).

II.1.3 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 7 untuk pasien dewasa (umur \geq 18 tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih

kunjungan klinis. Klasifikasi tekanan darah mencakup 4 kategori, dengan nilai normal pada tekanan darah sistolik (TDS) < 120 mm Hg dan tekanan darah diastolik (TDD) < 80 mm Hg. Prehipertensi tidak dianggap sebagai kategori penyakit tetapi mengidentifikasi pasien-pasien yang tekanan darahnya cenderung meningkat ke klasifikasi hipertensi dimasa yang akan datang. Ada dua tingkat (stage) hipertensi , dan semua pasien pada kategori ini harus diberi terapi obat.

Tabel II.1 klasifikasi Hipertensi menurut (Joint National Committee VIII.)

Klasifikasi hipertensi		
Kategori	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
Normal	<120 mmHg	< 80 mmHg
Pre - Hiprtensi	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Stage 1 Hipertensi	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Stage 2 Hipertensi	≥160 mmHg	≥100 mmHg

Sumber: (Joint National Committee (JNC) VIII)

II.1.4 Diagnosis

Evaluasi hipertensi

Ada 3 tujuan evaluasi pasien dengan hipertensi:

1. Menilai gaya hidup dan mengidentifikasi faktor-faktor yang menjadi resiko kardiovaskular atau penyakit bawaan lain yang mungkin dapat mempengaruhi prognosis sehingga dapat memberi petunjuk dalam pengobatan.
2. menelaah penyebab tekanan darah tinggi.
3. Menentukan dan melihat ada tidaknya kerusakan pada organ target yaitu ginjal, jantung dll dan penyakit kardiovaskular . Data diperoleh melalui mengenai keluhan pasien, riwayat penyakit dahulu dan penyakit keluarga, tes laboratorium rutin , pemeriksaan fisik, dan prosedur diagnostik lainnya.

Pemeriksaan fisik termasuk pengukuran tekanan darah yang benar, pemeriksaan funduskopi, perhitungan BMI (*body mass index*) yaitu berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan (meter kuadrat), auskultasi arteri karotis, abdominal, dan bruit arteri femoralis; palpasi pada kelenjar tiroid; pemeriksaan lengkap jantung dan paru-paru; pemeriksaan abdomen untuk melihat terjadinya pembesaran ginjal, massa intra abdominal, dan pulsasi aorta yang abnormal; palpasi ekstremitas bawah untuk melihat adanya edema dan denyut nadi, serta penilaian neurologis.

Diagnosis

Hipertensi seringkali disebut sebagai “silent killer” karena pasien yang menderita hipertensi esensial biasanya tidak ada gejala (asimtomatik). Tanda tanda fisik yang utama yaitu terjadinya peningkatan tekanan darah. Untuk mendiagnosis penyakit hipertensi dilakukan pengukuran biasanya dua kali atau lebih dan dalam waktu dua kali kontrol ditentukan. Mendiagnosis dan mengklasifikasikan dilihat dari tekanan darahnya sesuai dengan tingkatnya.

II.1.5 Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme terjadinya hipertensi yaitu dengan terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh angiotensin I-converting enzyme (ACE). ACE mempunyai peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormone, rennin yang diproduksi oleh ginjal akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peran penting dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. Aksi pertama menaikkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. Produksi ADH terjadi di hipotalamus (kelenjar pituitary) dan berperan pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis) sangat sedikit, sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Oleh karena itu untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler harus ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Sehingga menyebabkan volume darah meningkat dan pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah. Aksi kedua yaitu menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peran penting pada ginjal. Untuk mencairkan volume cairan ekstraseluler, aldosteron

akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Terjadi kenaikan konsentrasi NaCl yang akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume darah dan tekanan darah (Wardani, 2009)

II.1.3 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi merupakan penanganan awal sebelum penambahan obat-obatan hipertensi, juga harus diperhatikan oleh seorang yang sedang dalam terapi obat. Sedangkan pasien hipertensi yang telah terkontrol, terapan non farmakologi ini dapat membantu pengurangan dosis obat pada sebagian penderita. Oleh karena itu, modifikasi atau menjaga gaya dan hidup merupakan hal yang penting diperhatikan, karena berperan dalam keberhasilan penanganan hipertensi (Nurkhalida, 2003).

Table II.2 Modifikasi Gaya Hidup Dalam Pengelolaan Hipertensi

Modifikasi	Rekomendasi	Perkiraan penurunan tekanan diastole yang terjadi
Penurunan berat badan	Pengaturan berat badan normal	5-20 mmHg/penurunan 10 Kg
Adaptasi pengaturan pola makan berdasarkan DASH	Konsumsi makanan yang banyak mengandung buah dan sayur serta mengurangi asupan lemak atau yang mengandung lemak	8-14 mmHg
Diet rendah garam	Penurunan konsumsi garam tidak lebih dari 6 gram natrium klorida	2-8 mmHg
Aktivitas fisik	Aktifitas olahraga aerobik (jogging sekitar 30 menit	4-9 mmHg

	setiap hari, atau lebih dari sekali dalam seminggu)	
Pengurangan konsumsi alkohol	Tidak lebih dari dua jenis minuman ber alkohol atau bahkan penghentian penggunaan alkohol	2-4 mmHg

II.1.4 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologis yaitu dengan menggunakan obat-obatan antihipertensi. Dalam pengobatan penyakit hipertensi masing-masing obat antihipertensi memiliki efektivitas dan keamanan. terapi farmakologi hipertensi terdiri dari sebelas kelompok antihipertensi, antara lain:

1) Diuretik

Obat jenis diuretik adalah obat pilihan pertama pada hipertensi. mekanisme diuretik dengan menekan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal sehingga meningkatkan ekskresi natrium dan air (Depkes RI, 2006).

2) Antagonis aldosteron

Spirolakton dan eplerenon bekerja dengan menahan retensi natrium. Efek samping dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan penyakit gagal ginjal kronis (Depkes RI, 2006).

3) Penghambat reseptor beta adrenergik

Mekanisme kerja dengan menghambat reseptor beta adrenergik sehingga terjadi penurunan curah jantung dan penghambatan pelepasan renin, frekuensi dan kontraksi otot jantung (Depkes RI, 2006).

4) Penghambat angiotensin converting enzyme (ACE)

Mekanisme kerja dengan menghambat enzim yang mengkonversi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II (zat yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah) (Depkes RI, 2006).

5) Penghambat renin

Mekanisme obat ini mencegah pemecahan angiotensinogen menjadi angiotensin I (Depkes RI, 2006).

6) Penghambat Reseptor Angiotension II

Mekanisme kerja dengan menghambat reseptor angiotension II sehingga menimbulkan efek vasodilatasi, penurunan pelepasan aldosteron, dan penurunan aktivitas saraf simpatik (Depkes RI, 2006).

7) Penghambat saluran kalsium

Mekanisme obat ini adalah dengan merelaksasi atau mengistirahatkan otot jantung dan otot polos melalui penghambatan masuknya ion kalsium ke dalam intrasel (Depkes RI, 2006).

8) Antagonis reseptor α -adrenergik

Mekanisme obat dengan menghambat α -adrenergik sehingga pelepasan katekolamin terhambat. Sehingga menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah yang berefek pada penurunan resistensi perifer. Efek tersebut menurunkan laju jantung dan curah jantung (Depkes RI, 2006).

9) Obat aktifitas simpatomimetik intrinsik

Mekanisme obat dengan penghambatan parsial reseptor beta1, sehingga mengurangi bronkospasme dan vasokonstriksi (Depkes RI, 2006).

10) Vasodilator arteriolar

Mekanisme obat dengan rileksasi otot polos arteriolar menyebabkan terjadinya refleksi baroreseptor sehingga terjadi peningkatan laju jantung, curah jantung, dan pelepasan renin (Depkes RI, 2006).

11) Penghambat simpatik

Mekanisme guanetidin dan guanadrel adalah dengan menghambat pelepasan norepinefrin pada post ganglion pusat saraf simpatik dan penghambatan pelepasan norepinefrin dalam menstimulasi saraf simpatik (Depkes RI, 2006).

II.1.5 Metode Pengukuran Tekanan Darah

pengukuran tekanan darah menggunakan metode CODA™ *Non Invasive Blood Pressure Kent Scientific Corporation*. Dilakukan dengan cara tikus dimasukkan terlebih dahulu kedalam restainer (kandang individual) yang ukurannya tepat untuk satu tikus dan ekor tikus dibiarkan menjuntai keluar. Kemudian ekor tikus dijepit dengan alat pressure kit lalu dihubungkan pada pressure meter. Setelah itu cuff digelembungkan hingga mencapai tekanan darah diatas tekanan darah sistolik, lalu nadi akan menghilang kemudian tekanan cuff akan dikurangi secara perlahan lahan hingga mencapai tekanan darah dibawah tekanan sistolik nadi, sehingga nadi akan muncul pada layar kaca monitor

II. 2 MODEL HEWAN

II.2.1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Sejak abad ke-18 di Eropa, tikus termasuk dalam gelangga aduan bersama anjing terrier. Pada tahun 1828 dalam percobaan puasa pertama kali salah satu mutan albino ini dibawa ke sebuah laboratorium. Kemudian tikus telah digunakan selama 30 tahun untuk beberapa experiment dan akhirnya tikus laboratorium menjadi bintang pertama yang dipelihara untuk alasan- alasan ilmiah murni.

Selama bertahun- tahun, telah banyak penggunaan tikus pada penelitian eksperimen, yang telah menambah pemahaman kita tentang genetic, penyakit, pengaruh obat-obatan, dan topic lain dalam kesehatan dan kedokteran. Tikus laboratorium juga terbukti bias digunakan dalam studi psikologi belajar dan proses mental lainnya. Sejarah sepsis ini sangatlah penting untuk suatu riset ilmiah tercermin dari 50% lebih jumlah literatur tentang tikus. Belakangan ini juga terdapat sebuah temuan yaitu dimana antara manusia memiliki kesamaan genom lebih dari 90% (Heny Nitbani, 2008) *National Research Council* tahun 2011 telah mengeluarkan beberapa standar yang perlu diperhatikan dalam penggunaan tikus yaitu oleh *Guide for the Care and Use of Laboratory Animal* (National Research Council, 2011). Standar yang harus diperhatikan yaitu manajemen rumah pemeliharaan tikus dan sifat biologi tikus. Standar manajemen rumah pemeliharaan tikus meliputi lingkungan makro seperti dinding, atap dan lantai pada rumah pemeliharaan tikus, suhu ruangan, penerangan dan kandang tikus. Standar lainnya yang harus diperhatikan adalah sifat biologi tikus. Penelitian sebaiknya telah mengetahui

gambaran umum, organ sensorik, nilai parameter fisiologis normal, nutrisi dan tingkah laku tikus (Otto et al., 2015) Tikus putih (tikus *Norway*) memiliki telinga yang kecil dan tebal, ekornya 85% dari panjang tubuhnya. Pertumbuhan bulu pada tikus muda bersiklus dan pada tikus dewasa terjadi setiap 17 hari. Tikus betina biasanya memiliki 12 puting susu. Berat badan dan laju pertumbuhan tergantung *strain* dan sumber tikus. *Sprague-Dawley* lebih besar dari *Wistar* dan *Fisher344* adalah tikus terkecil dibanding *strain* tikus lainnya (Otto et al., 2015)

parameter nilai fisiologis normal pada tikus dapat dilihat dari Tabel 1. Nilai ini hanya akurat pada tikus yang berasal dari sumber dan *strain* yang sama.

Tabel II.3. Data fisiologis normal tikus (Otto et al., 2015)

Tikus Dewasa	
Berat	
Jantan	300-500 g
Betina	250-300 g
Masa Hidup	2,5 – 3 tahun
Suhu Tubuh	37,5°C
Tingkat Metabolisme Dasar (400g tikus)	35 kcal/24 jam
Jumlah Kromosom (diploid)	42
Masa Pubertas	50 ± 10 hari
Kehamilan	21 – 23 hari
Jumlah Anak	8 - 14
Berat Lahir	5 – 6 g
Penyapihan	21 hari
Konsumsi Makanan /24 jam	5 g/100 g BB

Konsumsi Air /24 jam	8–11 ml/100 g BB
----------------------	------------------

Kardiovaskular

Tekanan darah

Sistolik	116 mmHg
----------	----------

Diastolik	90 mmHg
-----------	---------

Denyut Jantung	300–500 kali /menit
----------------	---------------------

Curah Jantung	50 ml/menit
---------------	-------------

Volume Darah	6 ml/100 g BB
--------------	---------------

Pernafasan

Pernafasan/menit	85 kali
------------------	---------

Volume Tidal	1,5 mL
--------------	--------

Luas Permukaan Alveolar (400 g tikus)	7,5 m ²
---------------------------------------	--------------------

Ginjal

Volume Urin /24 jam	5.5 ml/100 g BB
---------------------	-----------------

Ekskresi Na ⁺ /24 jam	1,63 mEq/100 g BB
----------------------------------	-------------------

Eksresi K ⁺ /24 jam	0,83 mEq/100 g BB
--------------------------------	-------------------

Osmolaritas Urin	1659 mOsm/kgH ₂ O
------------------	------------------------------

pH Urin	7,3–8,5
---------	---------

Analit serum

Glukosa	115 ± 16,9 mg/dL (jantan)
---------	---------------------------

Kreatinin	0,70 ± 0,11 mg/dL(jantan)
-----------	---------------------------

Tikus merupakan hewan yang lincah sehingga dalam penanganannya perlu teknik handling sehingga tidak mencederai peneliti yaitu: pertama, ekor dipegang sampai pangkal ekor. Kemudian telapak tangan menggenggam melalui bagian belakang tubuh dengan jari telunjuk dan jempol secara perlahan diletakkan di samping kiri dan kanan leher. Tangan yang lainnya membantu dengan menyangga di bawahnya, tangan lainnya dapat digunakan untuk menyuntik.



Gambar 1. Cara memegang tikus untuk tujuan injeksi

Sember : jurnal paper instrumentasi biomedis

Pengambilan darah pada tikus harus menggunakan alat yang steril dan aseptis . Untuk meningkatkan vasodilatasi, perlu diberi kehangatan pada hewan tersebut, misalnya ditaruh dalam ruangan dengan suhu 40°C selama 10-15 menit, dengan memasang lampu pemanas dalam ruangan tersebut atau pada pembuluh darah ekor dapat diolesi xylo. Pengambilan darah dapat dilakukan pada lokasi tertentu dari tubuh, yaitu: vena lateral dari ekor, bagian ventral arteri ekor, sinus orbitalis mata, vena saphena (kaki), anterior vena cava atau langsung dari jantung. Lokasi atau tempat untuk menginjeksi, volume pemberian dan ukuran jarum adalah sebagai berikut:

Tabel II.4. Lokasi injeksi, volume pemberian dan ukuran jarum pada tikus (Heny Nitbani, 2008)

	IV	IP	IM	SC	ORAL
LOKASI	Lateral ekor vena saphena		Otot, bagian belakang paha	Belakang leher	
VOLUME	0,5ml	5-10ml	0,1ml	5-10ml	5- 10ml/kg
UKURAN JARUM	<23gauge	<21gauge	<21 gauge	<20gauge	Jarum tumpul 18-20 gauge