

**EFEK ANGIOGENESIS BERAPROST TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI JANTUNG TIKUS GALUR
WISTAR HIPERTENSI**

SKRIPSI

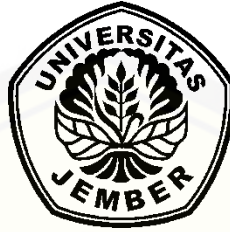
Oleh

CYNTHIA DAMAYANTI

NIM 112010101062

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**EFEK ANGIOGENESIS OBAT BERAPROST TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGIJANTUNG TIKUS GALUR
WISTAR HIPERTENSI**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

Cynthia Damayanti

NIM 112010101062

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS JEMBER

2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Kedua orang tuaku, Bapak Humam Effendi dan Ibu Sri Kamarukmi Ilmiati;
2. Saudara perempuanku Aninita Juwita Prastianti;
3. Guru-guruku sejak taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

“Bagi manusia ada malaikat-malaikat yang selalu mengikutinya bergiliran, di muka dan di belakangnya, mereka menjaganya atas perintah Allah. Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri. Dan apabila Allah menghendaki keburukan terhadap sesuatu kaum, maka tak ada yang dapat menolaknya; dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia.”

(Terjemahan QS. Ar-Ra’d: 11)*)

*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2006. *Al Qur’ an dan Terjemahannya*. Jakarta : Pustaka Agung Harapan.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Cynthia Damayanti

NIM : 112010101062

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Efek Angiogenesis Obat Beraprost Terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi” adalah benar-benar hasil karya sendiri kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 24 April 2015

Yang menyatakan,

Cynthia Damayanti

NIM 112010101062

SKRIPSI

**EFEK ANGIOGENESIS OBAT BERAPROST TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI
JANTUNG TIKUS GALUR WISTAR HIPERTENSI**

Oleh
Cynthia Damayanti
NIM 112010101062

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Suryono, Sp.JP.FIHA

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Arief Suseno, Sp.PD

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Angiogenesis Obat Beraprost Terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi” ini telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

Hari , Tanggal : Jumat , 24 April 2015

Tempat : Fakultas Kedokteran Jember

Tim Penguji

Penguji I,

dr.Jane Kosasih,Sp.PA

Penguji II,

dr. Ali Santoso, Sp.PD

NIP 195909041987011001

Penguji III,Penguji IV,

dr. Suryono, Sp.JP.FIHA

NIP 196910112000031001

dr. Arief Suseno, Sp.PD

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes

NIP197002141999032001

RINGKASAN

Efek Angiogenesis Beraprost terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi; Cynthia Damayanti, 102010101062 ;2015; 46 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Salah satu masalah penyakit Tidak Menular (PTM) yang menjadi masalah kesehatan serius saat ini adalah hipertensi yang disebut sebagai *the silent killer* dan prevalensinya yang terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun baik di Negara maju maupun Negara berkembang. Dalam keadaan hipertensi terjadi ketidaknormalan dari struktur pembuluh darah sehingga untuk memperbaikinya diperlukan stabilisasi homeostasis vaskular melalui proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis). ACE Inhibitor telah terbukti dapat membantu proses perbaikan remodeling vaskular dengan pembentukan pembuluh darah baru. Akan tetapi, pada terapi pencegahan terjadinya penyakit Hipertensi diberikan salah satu obat hipertensi pulmonal yaitu Beraprost. Oleh karena itu, obat Berapost dapat dijadikan salah satu teapi pencegahan pada Hipertensi yang kerjanya sebagai analog prostasiklin yang bertindak sebagai vasodilator dan melindungi dari cedera sel endotel. Obat Beraprost ini memiliki kandungan mediator protein VEGF yang diharapkan bisa membantu proses angiogenesis yaitu pertumbuhan pembuluh darah baru.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek angiogenesis dari Beraprost sebagai antihipertensi yang dilihat dari perubahan histopatologi jantung dengan cara membandingkan jumlah pembuluh darah kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Jenis penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah *true experimental design*. Sampel yang digunakan adalah tikus putih galur Wistar jantan yang diinduksi hipertensi setelah itu diberikan terapi Beraprost. Dosis prednison yang digunakan sebagai induksi hipertensi dalam penelitian ini adalah dosis 1,5 mg/KgBB/hari dan NaCl 2%. Dosis Beraprost yang digunakan sebagai terapi pada kelompok perlakuan adalah 100 mcg/KgBB/hari.

Data yang diperoleh berupa jumlah pembuluh darah dengan pengamatan 3 lapang pandang pada gambaran histopatologi jantung serta hasil tekanan darah sistolik dan diastolik awal, setelah induksi hipertensi maupun setelah terapi. Kemudian dilakukan analisis

statistika dengan uji T. Hasil pengamatan menunjukkan jumlah pembuluh darah pada gambaran histopatologi jantung kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrolnya. Hasil uji statistik dengan uji T, data memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Data tekanan darah menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik dan setelah diuji statistik data memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,005$), sedangkan tekanan darah diastolik tidak mengalami perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian terapi Beraprost dapat memberikan efek angiogenesis terhadap gambaran histopatologi jantung tikus galur Wistar yang dibuat hipertensi.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul “Efek Angiogenesis Beraprost terhadap Gambaran Histopatologi Jantung Tikus Galur Wistar Hipertensi” ini tanpa suatu hambatan yang berarti.

Karya tulis ini terselesaikan tak lepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr.Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
3. dr.Suryono, Sp.JP.FIHA selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr.Arief Suseno,Sp.PD selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini dan selama perkuliahan;
4. dr. Ali Santoso, Sp.PD dan dr. Jane Kosasih, Sp.PA sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. dr. Edy Susanto, Sp.PA dengan dr. Troef Soemarno SpPA(K) yang telah membantu dalam penelitian ini;
6. Mbak Dini, Mbak Indri, Mas Agus yang telah memberikan bantuan dalam penelitian ini;
7. Bapak Humam Effendi dan Ibu Sri Kamarumi , orang tua tersayang yang telah memberi kasih sayang, doa, bimbingan, dukungan, dan pengorbanan;
8. Kakak saya Anindita Juwita Prastianti yang selama ini telah memberikan dukungan,kasih sayang, motivasi dan semangat yang diberikan tiada henti;
9. Rekan kerja satu timku, Nastiti Putri Ariani, Sharfina, dan Dyah Fitri Aprilianiatas bantuan dan kerja samanya selama penelitian;
10. Sahabat dan motivatorku, Eddy Yudha Yustiawan, Nastiti Putri Ariani, Annisa Kinanti Asti, Vina Nadiyah, Tya Naila Maris, Renno Dhany Saputra, AdimasPutra Firdaus, Radityo Priambodo. atas bantuan dan kesabaran mendengarkan setiap keluh kesah dan memberikanku semangat selama belajar di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;

11. Keluargaku tercinta angkatan 2011(CARDIO) yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Kedokteran;
12. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat di sebutkan satu per satu.

Penulis mengharap kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat.

Jember, 24 April 2015

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN BIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Hipertensi	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Klasifikasi.....	6
2.1.3 Patofisiologi	9
2.1.4 Gejala Klinis	12
2.1.5 Diagnosis	12
2.1.6 Komplikasi	14
2.1.7 Penatalaksanaan	16

2.2 Beraprost	16
2.2.1 Definisi	16
2.2.2 Farmakodinamik	17
2.2.3 Dosis	18
2.2.4 Efek Samping	18
2.3 Angiogenesis	18
2.3.1 Definisi	18
2.3.2 Karakteristik	19
2.3.3 Faktor Angiogenesis	20
2.4 Kerangka Konseptual	21
2.5 Hipotesis Penelitian	22
BAB 3 METODE PENELITIAN	23
3.1 Jenis Penelitian	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	23
3.4 Variabel Penelitian	24
3.4.1 Variabel Bebas	24
3.4.2 Variabel Terikat	24
3.4.3 Variabel Terkendali	24
3.5 Definisi Operasional	24
3.5.1 Obat Beraprost	24
3.5.2 Induksi Hipertensi	24
3.5.3 Tekanan Darah Hewan Coba	25
3.5.4 Histopatologi jantung	25
3.6 Rancangan Penelitian	26
3.7 Alat dan bahan	27
3.7.1 Alat Penelitian	27
3.7.2 Bahan Penelitian	27
3.8 Prosedur Penelitian	28

3.8.1 Adaptasi Hewan Coba	28
3.8.2 Pembagian Kelompok Hewan Coba	28
3.8.3 Pengukuran Tekanan Darah	28
3.8.4 Induksi Hipertensi	29
3.8.5 Pemberian Terapi Beraprost	29
3.8.6 Pemeriksaan Histopatologi Jantung	29
3.9 Analisis Data	29
4.0 Alur Penelitian	30
BAB 4 HASI DAN PEMBAHASAN	27
4.1 Hasil Penelitian	31
4.1.1 Hasil Pengukuran Tekanan Darah	31
4.1.2 Gambaran Histopatologi Jantung	35
4.2 Analisis Data	39
4.2.1 Analisis Data Tekanan Darah	39
4.2.2 Analisis Data Jumlah Pembuluh Darah	40
4.3 Pembahasan	41
4.3.1 Tekanan Darah	41
4.3.2 Gambaran Histopatologi Jantung	42
BAB 5 PENUTUP	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	50

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi hipertensi menurut JNC 8	6
Tabel 2.2 Klasifikasi hipertensi menurut WHO – ISH 2003	6
Tabel 2.3 Klasifikasi Hipertensi Menurut Perhimpunan Hipertensi Indonesia	7
Tabel 3.1 Pembagian kelompok hewan coba.....	28
Tabel 4.1 Rata-rata tekanan darah sistolik antara kelompok kontrol dan perlakuan	31
Tabel 4.2 Rata-rata tekanan darah diastolik antara kelompok kontrol dan perlakuan	32
Tabel 4.3 Hasil penghitungan jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi hipertensi	11
Gambar 2.2 Kerangka konseptual penelitian	21
Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian.....	26
Gamabr 3.2 Skema Alur Penelitian	30
Gambar 4.1 Grafik tekanan darah sistolik kelompok kontrol dan kelompok perlakuan	32
Gambar 4.2 Grafik tekanan darah diastolik kelompok kontrol dan kelompok Perlakuan	33
Gamabar 4.3 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 1 pada kelompok control	35
Gambar 4.4 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 2 pada kelompok control.....	36
Gambar 4.5 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 3 pada kelompok control	36
Gambar 4.6 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 1 pada kelompok perlakuan	37
Gambar 4.7 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 2 pada kelompok perlakuan	37
Gambar 4.8 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 3 pada kelompok perlakuan	38
Gambar 4.9 Diagram batang perbandingan jumlah pembuluh darah baru pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. Ethical Clearance	50
Lampiran B. Data Tekanan Darah Kelompok Kontrol	52
Lampiran C. Data Tekanan Darah Kelompok Perlakuan	54
Lampiran D. Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi	56
Lampiran E. Data Jumlah Pembuluh Darah	66
Lampiran F. Analisis Data Tekanan Darah.....	68
Lampiran G. Analisis Data Jumlah Pembuluh Darah	80
Lampiran H. Dokumentasi Penelitian	82

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi atau yang lebih dikenal dengan nama penyakit darah tinggi adalah suatu keadaan di mana terjadi peningkatan tekanan darah di atas ambang batas normal yaitu 120/80mmHg. Menurut World Health Organization (WHO), batas tekanan darah yang masih dianggap normal adalah kurang dari 130/85 mmHg. Bila tekanan darah sudah lebih dari 140/90 mmHg dinyatakan hipertensi (batasan tersebut untuk orang dewasa di atas 18 tahun). Penyakit ini disebut sebagai *the silent killer* karena penyakit mematikan ini sering sekali tidak menunjukkan gejala atau tersembunyi. Di Belanda lebih dari satu juta orang menderita tekanan darah tinggi tetapi yang mengherankan ialah lebih dari separuhnya tidak mengetahui bahwa mereka adalah penderita tekanan darah tinggi (Dekker, 1996). Menurut *American Heart Association* (AHA) di Amerika, tekanan darah tinggi ditemukan satu dari setiap tiga orang atau 65 juta orang dan 28% atau 59 juta orang mengidap *prehipertensi*. Semua orang yang mengidap hipertensi hanya satu pertiganya yang mengetahui keadaanya dan hanya 61% medikasi (Muhammadun, 2010).

Menurut WHO dan *the International Society of Hypertension* (ISH), saat ini terdapat 600 juta penderita hipertensi di seluruh dunia, dan 3 juta di antaranya meninggal setiap tahunnya. Tujuh dari setiap 10 penderita tersebut tidak mendapatkan pengobatan secara adekuat (Rahajeng, 2009).

Di Indonesia sendiri hipertensi merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah stroke dan tuberkulosis, yakni 6,7% dari populasi kematian pada semua umur. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Badan Penelitian dan

Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) tahun 2007 menunjukkan prevalensi hipertensi secara nasional mencapai 31,7% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2010). Di Indonesia masalah hipertensi cenderung meningkat. Hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2001 menunjukkan bahwa 8,3% penduduk menderita hipertensi dan meningkat menjadi 27,5% pada tahun 2004 (Rahajeng, 2009). Prevalensi hipertensi di Pulau Jawa 41,9%, dengan kisaran di masing-masing provinsi 36,6% - 47,7%. Prevalensi di perkotaan 39,9% (37,0% - 45,8%) dan di pedesaan 44,1 (36,2%-51,7%) (Setiawan, 2004).

Terapi dari hipertensi terdiri dari terapi non farmakologis dan farmakologis, untuk obat farmakologis yang dianjurkan oleh JNC VII yaitu diuretika, terutama jenis *thiazide* (Thiaz) atau aldosteron antagonis, *beta blocker*, *calcium channel blocker* atau *calcium antagonist*, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI), *Angiotensin II Receptor Blocker* atau *AT1 receptor antagonist/ blocker* (ARB). Dari beberapa jenis obat tersebut, yang paling sering digunakan ialah ACE inhibitor. Namun, obat ACE inhibitor memiliki efek samping dapat meningkatkan peradangan yang berhubungan dengan nyeri. Dan gangguan ginjal adalah efek buruk yang signifikan dari semua penghambat ACE. Maka dari itu munculah obat Beraprost. Dimana efek dari beraprost ialah tidak hanya sebagai vasodilator, tetapi juga efek pleiotropik, seperti menghambat agresi platelet, mencegah cedera sel endotel dan memperbaiki cedera sel endotel. Ada studi dengan tikus yang menderita Hipertensi Pulmonal. Dibandingkan dengan berbagai obat seperti antiplatelet, calcium Channel Blocker dan ACE Inhibitor, terlihat bahwa harapan hidup lebih baik jika mendapatkan Beraprost. Inilah yang melatar belakangi dilakukannya penelitian pada manusia. Ada suatu penelitian di Jepang yang melibatkan 470 pasien yang diberi Beraprost dan non

Beraprost, terlihat ada perbedaan harapan hidup.

Pasien yang diberikan Beraprost, memiliki harapan hidup yang lebih baik (86%) dibandingkan yang tidak diberi Beraprost (75%). Hal ini karena Beraprost bekerja sebagai vasodilator yang menurunkan curah jantung dan ini mengurangi beban ventrikel kanan, menghambat progresifitas gagal jantung kanan, memperbaiki toleransi olahraga dan meningkatkan harapan hidup.

Selain di indikasikan untuk Hipertensi Pulmonal, Beraprost juga diindikasikan untuk Penyakit Arteri Perifer. Seperti dijelaskan dalam penelitian oleh Lievre E dkk, melibatkan 549 pasien dengan Intermittent Claudication akibat iskemi organ bagian bawah. Hasilnya menunjukkan perbaikan toleransi beraktifitas pada 43,5% pasien yang mendapatkan Beraprost sodium, dibandingkan 33,3% pasien yang mendapatkan plasebo. Dan, pasien yang mendapatkan Beraprost sodium dapat berjalan lebih lama tanpa rasa nyeri (81,5%) dibanding kelompok plasebo (52,5%). Selain itu, jarak tempuh juga meningkat pada kelompok yang diberi Beraprost (60,1%) dibanding plasebo (35%).

Dalam sebuah meta analisis dari berbagai penelitian terhadap pasien dengan penyempitan pembuluh darah perifer terlihat, setelah enam bulan pemberian Beraprost ada pengurangan rasa sakit saat berjalan, pengurangan rasa sakit saat jalan menanjak, perbaikan tangan dan kaki yang dingin dan perbaikan pada perubahan warna jari dan kuku. (Ethical Digest, NO.43, Thn V, Sept 2007, hal 54)

Sampai saat ini mekanisme kerja dari beraprost dalam menurunkan tekanan darah serta hasil pemeriksaan histopatologi terhadap organ jantung setelah pemberian beraprost belum diketahui secara jelas.

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek angiogenesis obat beraprost terhadap gambaran histopatologi jantung tikus yang dibuat hipertensi.

II.Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah disebutkan diatas, dapat dirumuskan pernyataan sebagai berikut : apakah obat Beraprost mempunyai efek angiogenesis terhadap gambaran histopatologi jantung tikus yang dibuat hipertensi?

III.Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek angiogenesis obat berraprost terhadap jantung tikus yang dibuat hipertensi.

IV.Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek angiogenesis obat beraprost terhadap jantung tikus yang dibuat hipertensi.
- b. Penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut
- c. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan untuk perkembangan pengobatan di bidang cardiovascular

2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan bagi masyarakat untuk menggunakan beraprost sebagai terapi penyakit hipertensi.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Definisi

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan sistolik di atas 140 mmHg dan tekanan diastolik di atas 90 mmHg. Pada populasi lanjut usia, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan sistolik 160 mmHg dan tekanan diastolik 90 mmHg (Sheps, 2005)

Menurut World Health Organization (WHO), batas tekanan darah yang masih dianggap normal adalah kurang dari 130/85 mmHg. Bila tekanan darah sudah lebih dari 140/90 mmHg dinyatakan hipertensi (batasan tersebut untuk orang dewasa di atas 18 tahun) (Adib, 2009).

Hipertensi diartikan sebagai peningkatan tekanan darah secara terus menerus sehingga melebihi batas normal. Tekanan darah normal adalah 110/90 mmHg. Hipertensi merupakan produk dari resistensi pembuluh darah perifer dan kardiak output (Wexler, 2002)

Penyakit hipertensi atau yang lebih dikenal penyakit darah tinggi adalah penyakit kronik akibat desakan darah yang berlebihan dan hampir konstan pada arteri. Tekanan dihasilkan oleh kekuatan jantung ketika memompa darah. Hipertensi berkaitan dengan meningkatnya tekanan pada arterial sistemik, baik diastolik maupun sistolik, atau kedua-duanya secara terus-menerus (Hull, 1996). Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang adalah ≥ 140 mmHg (tekanan sistolik) dan/atau ≤ 90 mmHg (tekanan diastolic) (Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Pressure VII, 2003). Tekanan sistolik menunjukkan fase darah yang dipompa oleh jantung dan tekanan diastolik menunjukkan fase darah kembali ke dalam jantung (Depkes, 2006).

Dari definisi-definisi diatas dapat diperoleh kesimpulan bahwa hipertensi adalah suatu keadaan di mana tekanan darah menjadi naik melebihi normal akibat berbagai faktor penyebab yang mempengaruhi.

2.1.2 klasifikasi

Tekanan darah diklasifikasikan berdasarkan pada pengukuran rata-rata dua kali atau lebih pengukuran pada dua kali atau lebih kunjungan.

Tabel 2.1

Klasifikasi Hipertensi menurut The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 8)

Kategori	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Pre Hypertension	120-139	80-89
Stage 1 Hypertension	140-159	90-99
Stage 2 Hypertension	≥ 160	≥ 100

Tabel 2.2

Klasifikasi Hipertensi menurut WHO-ISH tahun 1999

Kategori	Tekanan (mmHg)	Sistolik	Tekanan Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120		<80
Normal	< 130		<85
Normal tinggi	130-139		85-89

Grade 1 Hypertension	140-159	90-99
Sub Group : Borderline	140-149	90-94
Grade 2 : Hypertension	160-179	100-109
Grade 3	*180	*110
Isolated Systolic Hypertension	*140	<90
Sub Group : Borderline	140-149	<90

Tabel 2.3

Klasifikasi Hipertensi Menurut Perhimpunan Hipertensi Indonesia

Kategori	Tekanan Darah Sistol (mmHg)	dan/atau	Tekanan Darah Diastol (mmHg)
Normal	<120	Dan	<80
Prehipertensi	120-139	Atau	80-89
Hipertensi Tahap 1	140-159	Atau	90-99
Hipertensi Tahap 2	≥160-179	Atau	≥100
Hipertensi Sistol terisolasi	≥140	Dan	<90

Berdasarkan bentuknya ada dua yaitu:

1. Hipertensi sistolik

Hipertensi sistolik adalah jantung berdenyut terlalu kuat sehingga dapat meningkatkan angka sistolik. Tekanan sistolik berkaitan dengan tingginya tekanan pada arteri bila jantung berkontraksi (denyut jantung).

2. Hipertensi diastolic

Hipertensi diastolik terjadi apabila pembuluh darah kecil menyempit secara tidak normal, sehingga memperbesar tahanan terhadap aliran darah yang melaluinya dan meningkatkan tekanan diastoliknya. Tekanan darah diastolik berkaitan dengan tekanan dalam arteri bila jantung berada dalam keadaan relaksasi diantara dua denyutan.

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi menjadi dua, yaitu :

1. Hipertensi esensial atau primer

Hipertensi esensial atau hipertensi primer yang tidak diketahui penyebabnya, disebut juga hipertensi idiopatik. Terdapat sekitar 95% kasus. Banyak faktor yang mempengaruhinya seperti genetik, lingkungan, hiperaktifitas sistem saraf simpatis, sistem renin angiotensin, defek dalam ekskresi Na, peningkatan Na dan Ca intraseluler dan faktor-faktor yang meningkatkan risiko seperti obesitas, alkohol, merokok, serta polisitemia. Hipertensi primer biasanya timbul pada umur 30 – 50 tahun (Schrier, 2000).

2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder atau hipertensi renal terdapat sekitar 5% kasus. Penyebab spesifik diketahui, seperti penggunaan estrogen, penyakit ginjal, hipertensi vaskular renal, hiperaldosteronisme primer, dan sindrom cushing, feokromositoma, koarktasio aorta, hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan, dan lain – lain (Schrier, 2000).

Berdasarkan gejala dibedakan menjadi dua yaitu:

1. Hipertensi benigna

keadaan hipertensi yang tidak menimbulkan gejala-gejala, biasanya ditemukan pada saat penderita dicek up

2. Hipertensi Maligna

keadaan hipertensi yang membahayakan biasanya disertai dengan keadaan kegawatan yang merupakan akibat komplikasi organ-organ seperti otak, jantung dan ginjal (Mahalul Azam,2005).

2.1.3 Patofisiologi

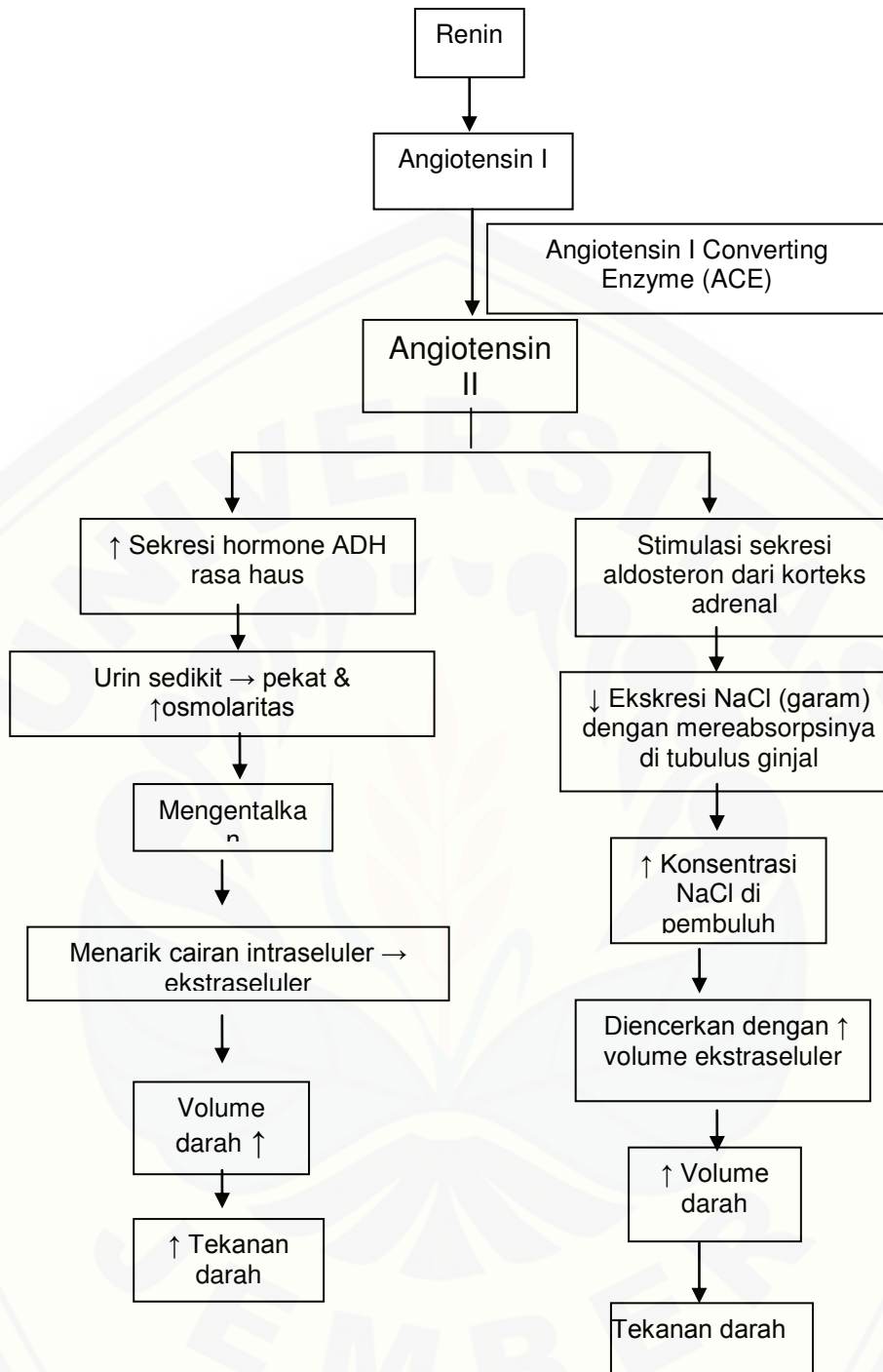
Mekanisme yang mengontrol konstiksi dan relaksasi pembuluh darah terletak di pusat vasomotor, pada medula di otak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari kolumna medula spinalis ke ganglia simpatis di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, neuron preganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepinefrin mengakibatkan konstiksi pembuluh darah.

Berbagai faktor seperti kecemasan dan ketakutan dapat mempengaruhi respon pembuluh darah terhadap rangsang vasokonstriktor. Individu dengan hipertensi sangat sensitif terhadap norepinefrin, meskipun tidak diketahui dengan jelas mengapa hal tersebut bisa terjadi (Corwin,2001)

Pada saat bersamaan dimana sistem saraf simpatis merangsang pembuluh darah sebagai respon rangsang emosi, kelenjar adrenal juga terangsang mengakibatkan tambahan aktivitas vasokonstriksi. Medula adrenal

mengsekresi epinefrin yang menyebabkan vasokonstriksi. Korteks adrenal mengsekresi kortisol dan steroid lainnya, yang dapat memperkuat respon vasokonstriktor pembuluh darah. Vasokonstriksi yang mengakibatkan penurunan aliran darah ke ginjal, menyebabkan pelepasan renin. Renin merangsang pembentukan angiotensin I yang kemudian diubah menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat, yang pada gilirannya merangsang sekresi aldosteron oleh korteks adrenal. Hormon ini menyebabkan retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal, menyebabkan peningkatan nevolume intravaskuler. Semua faktor tersebut cenderung mencetus keadaan hipertensi (Dekker, 1996).

Perubahan struktural dan fungsional pada sistem pembuluh darah perifer bertanggung jawab pada perubahan tekanan darah yang terjadi pada lanjut usia. Perubahan tersebut meliputi aterosklerosis, hilangnya elastisitas jaringan ikat, dan penurunan dalam relaksasi otot polos pembuluh darah, yang pada gilirannya menurunkan kemampuan distensi dan daya regang pembuluh darah. Konsekuensinya, aorta dan arteri besar berkurang kemampuannya dalam mengakomodasi volume darah yang dipompa oleh jantung (volume sekuncup), mengakibatkan penurunan curah jantung dan peningkatan tahanan perifer (Corwin, 2001).



Gambar 2.1 Patofisiologi hipertensi.(Sumber: Rusdi & Nurlaela Isnawati, 2009)

2.1.4 Gejala Klinis

Pada pemeriksaan fisik, tidak dijumpai kelainan apapun selain tekanan darah yang tinggi, tetapi dapat pula ditemukan perubahan pada retina, seperti perdarahan, eksudat (kumpulan cairan), penyempitan pembuluh darah, dan pada kasus berat, edema pupil (edema pada diskus optikus).

Individu yang menderita hipertensi kadang tidak menampilkan gejala sampai bertahun-tahun. Gejala bila ada menunjukkan adanya kerusakan vaskuler, dengan manifestasi yang khas sesuai sistem organ yang divaskularisasi oleh pembuluh darah bersangkutan. Perubahan patologis pada ginjal dapat bermanifestasi sebagai nokturia (peningkatan urinasi pada malam hari) dan azetoma [peningkatan nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin]. Keterlibatan pembuluh darah otak dapat menimbulkan stroke atau serangan iskemik transien yang bermanifestasi sebagai paralisis sementara pada satu sisi (hemiplegia) atau gangguan tajam penglihatan (Wijayakusuma,2000)

Gejala lain yang umumnya terjadi pada penderita hipertensi yaitu pusing, muka merah, sakit kepala, keluaran darah dari hidung secara tiba-tiba, tengkuk terasa pegal dan lain-lain (Wirjowidagdo,2002).

2.1.5 Diagnosis

Pemeriksaan pada hipertensi menurut PERKI (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia) (2003), terdiri atas:

1. Riwayat penyakit

- a Lama dan klasifikasi hipertensi
- b Pola hidup
- c Faktor-faktor risiko kelainan kardiovaskular

- d Riwayat penyakit kardiovaskular
- e Gejala-gejala yang menyertai hipertensi
- f Target organ yang rusak
- g Obat-obatan yang sedang atau pernah digunakan

2. Pemeriksaan fisik

- a. Tekanan darah minimal 2 kali selang dua menit
- b. Periksa tekanan darah lengan kontra lateral
- c. Tinggi badan dan berat badan
- d. Pemeriksaan funduskopi
- e. Pemeriksaan leher, jantung, abdomen dan ekstremitas
- f. Refleks saraf

3. Pemeriksaan laboratorium

- a. Urinalisa
- b. Darah : platelet, fibrinogen
- c. Biokimia : potassium, sodium, creatinin, GDS, lipid

4. Pemeriksaan tambahan

- a. Foto rontgen dada profil, asam urat
- b. EKG 12 lead
- c. Mikroalbuminuria
- d. Ekokardiografi

Tekanan darah setiap orang sangat bervariasi. Pengukuran tunggal yang akurat adalah awal yang baik tetapi tidak cukup: ukur tekanan darah dua kali dan ambil rata-ratanya.

2.1.6 Komplikasi

Hipertensi dapat menimbulkan kerusakan organ tubuh, baik secara langsung maupun tidak langsung yang bisa mengenai jantung, otak, ginjal, arteri perifer, dan mata. Beberapa penelitian mengatakan bahwa penyebab kerusakan organ-organ tersebut dapat melalui akibat langsung dari kenaikan tekanan darah pada organ, atau karena efek tidak langsung, antara lain adanya autoantibodi terhadap reseptor AT1 angiotensin II, stres oksidatif, *down regulation* dari ekspresi *nitric oxide synthase*, dan lain-lain. (Yogiantoro, 2006).

a Stroke

Stroke dapat timbul akibat perdarahan tekanan tinggi di otak, atau akibat embolus yang terlepas dari pembuluh non otak yang terpajan tekanan tinggi. Stroke dapat terjadi pada hipertensi kronik apabila arteri-arteri yang memperdarahi otak mengalami hipertropi dan menebal, sehingga aliran darah ke daerah-daerah yang diperdarahnya berkurang. Arteri-arteri otak yang mengalami arterosklerosis dapat melemah sehingga meningkatkan kemungkinan terbentuknya aneurisma (Corwin, 2000).

b Infark Miokard

Infark Miokard dapat terjadi apabila arteri koroner yang arterosklerosis tidak dapat menyuplai cukup oksigen ke miokardium atau apabila terbentuk trombus yang menghambat aliran darah melalui pembuluh darah tersebut. Karena hipertensi kronik dan hipertensi ventrikel, maka

kebutuhan oksigen miokardium mungkin tidak dapat terpenuhi dan dapat terjadi iskemia jantung yang menyebabkan infark. (Corwin, 2000).

c. Gagal Ginjal

Gagal ginjal dapat terjadi karena kerusakan progresif akibat tekanan tinggi pada kapiler-kepiler ginjal, glomerulus. Dengan rusaknya glomerulus, darah akan mengalir keunit-unit fungsional ginjal, nefron akan terganggu dan dapat berlanjut menjadi hipoksia dan kematian. Dengan rusaknya membran glomerulus, protein akan keluar melalui urin sehingga tekanan osmotik koloid plasma berkurang, menyebabkan edema yang sering dijumpai pada hipertensi kronik (Corwin, 2000).

d. Gagal Jantung

Gagal jantung atau ketidakmampuan jantung dalam memompa darah yang kembalinya ke jantung dengan cepat mengakibatkan cairan terkumpul di paru, kaki dan jaringan lain sering disebut edema. Cairan didalam paru – paru menyebabkan sesak napas, timbunan cairan ditungkai menyebabkan kaki bengkak atau sering dikatakan edema (Amir, 2002).

e. Ensefalopati

Ensefalopati dapat terjadi terutama pada hipertensi maligna (hipertensi yang cepat). Tekanan yang tinggi pada kelainan ini menyebabkan peningkatan tekanan kapiler dan mendorong cairan ke dalam ruang interstisium diseluruh susunan saraf pusat. Neron-neron disekitarnya kolap dan terjadi koma serta kematian (Corwin, 2000).

2.1.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan Terapi Hipertensi dibagi dua bagian yakni

a Terapi non farmakologis

Terapi non farmakologis untuk hipertensi antara lain olahraga, perubahan gaya hidup, menurunkan berat badan bagi pasien obesitas, meningkatkan konsumsi buah dan sayuran dan diet natrium. Terapi non farmakologis ini dapat mengurangi angka kejadian pasien prehipertensi meningkat menjadi hipertensi.

b Terapi farmakologis

Terapi dengan menggunakan obat-obatan yang dapat membantu menurunkan serta menstabilkan tekanan darah, serta menurunkan risiko terjadinya komplikasi akibat hipertensi.

Terapi farmakologis yaitu obat antihipertensi yang direkomendasikan oleh JNC 8 yaitu 4 kelas obat tertentu (ACEI atau ARB, CCB atau diuretik) dan dosis berdasarkan bukti dari RCT (Randomized Clinical Trial).

2.2 Beraprost

2.2.1 Definisi

Beraprost adalah analog prostasiklin secara kimia stabil dan aktif untuk oral. Beraprost dapat memperbesar pembuluh darah, mencegah agregasi platelet dan mencegah pengembangbiakan (proliferasi) sel otot halus di sekitar pembuluh darah. Diabsorpsi secara cepat dalam keadaan puasa, konsentrasi puncak tercapai setelah 30 menit dan half life 35-40 menit setelah

pemberian. Sejak tahun 1995, beraprost telah digunakan sebagai terapi di Jepang.

2.2.2 Farmakodinamik

Natrium Beraprost (beraprost) adalah stabil, prostasiklin aktif secara oral (PGI₂) analog dengan sifat farmakodinamik mirip dengan PGI₂. Mekanisme aksi dari beraprost saat ini sedang diselidiki dan cenderung melibatkan relaksasi sel polos vaskular, penghambatan agregasi platelet, dispersi agregat platelet yang ada, penghambatan kemotaksis dan proliferasi sel dan efek sitoprotektif.

Beraprost mengikat reseptor membran PGI₂ terkait dengan adenilat siklase yang menginduksi produksi siklik adenosin dan guanosi monophosphates (cAMP dan cGMP, masing-masing). Telah mendalilkan bahwa efek ini Beraprost pada cAMP dan cGMP menghambat pelepasan Ca²⁺ dari situs penyimpanan intraseluler mengurangi masuknya transmembran Ca²⁺. Penurunan ini dipercaya menyebabkan relaksasi dari sel-sel otot polos dan untuk menginduksi vasodilatasi.

Pada manusia, beberapa dosis Beraprost muncul untuk menghambat agregasi platelet yang disebabkan oleh adenosin difosfat, kolagen dan epinefrin.

Sedangkan pada hewan, Beraprost secara signifikan menghambat pembentukan fibrin trombosis, perivascularity, fibrosis dan penipisan dinding arteri serta meningkatkan aliran darah di arteri. Ini efek antitrombotik dari beraprost adalah 700 dan 2700 kali lipat lebih kuat daripada tiklopidin dan cilostazol. Pada manusia, Beraprost dikaitkan dengan penurunan tekanan arteri paru dan resistensi dan dengan peningkatan curah jantung. Beraprost juga menghasilkan vasodilatasi di arteri yang berbeda pada hewan melalui

mekanisme mirip dengan PGI2 dan meningkatkan deformabilitas sel darah merah.

2.2.3 Dosis

Memperbaiki tukak, nyeri & rasa dingin yang berhubungan dengan oklusi arterial kronik dengan dosis 120 mcg/hari dalam 3 dosis terbagi.

Hipertensi pulmonal 60 mcg/ hari dalam 3 dosis terbagi. Bila perlu, tingkatkan dosis s/d 180 mcg/ hari dalam 3-4 minggu

2.2.4 Efek Samping

Sakit kepala, rasa hangat & kemerahan pada wajah, gangguan pada GI, kecenderungan pendarahan, pusing. Peningkatan kadar enzim hati, trigliserida, & bilirubin.

2.3 Angiogenesis

2.3.1 Definisi

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang terjadi secara normal dan sangat penting dalam proses pertumbuhan dan perkembangan.

Angiogenesis adalah proses kompleks yang dimediasi oleh sel endotel yang melapisi pembuluh darah (Daniel dan Abrahamson, 2000).

Angiogenesis dapat berperan dalam proses fisiologis dan patologis. Proses fisiologis karena angiogenesis dapat terjadi secara alami dan diatur secara ketat pada tubuh yang sehat untuk proses penyembuhan luka, membangun kembali sel-sel yang melapisi uterus menjelang siklus reproduktif bulanan (menstruasi), untuk membuat plasenta yang merupakan

tempat terjadinya sirkulasi nutrisi antara Ibu dan bayi menjelang kehamilan.²⁹⁻³¹ Dalam kondisi patologis, tubuh mengalami kehilangan pengendalian terjadinya penyakit angiogenesis. Banyak serius yang diakibatkan terjadinya gangguan dalam proses angiogenesis.

2.3.2 Karakteristik

Proses angiogenesis tersusun dari beberapa tahapan yang dimulai dari proses inisiasi, yaitu dilepaskannya enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi; pembentukan pembuluh darah vaskular, antara lain terjadinya degradasi matriks ekstraseluler (Extra Cellular Matrix, ECM), migrasi dan proliferasi sel endotel, serta pembuatan ECM baru; yang kemudian dilanjutkan dengan maturasi/ stabilisasi pembuluh darah yang terkontrol dan dimodulasi untuk memenuhi kebutuhan jaringan.

Tahapan-tahapan angiogenesis dapat dijelaskan sebagai berikut:

- A. Pelepasan faktor stimulus angiogenik
- B. Pelepasan enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi
- C. Disosiasi sel endotel dan degradasi ECM yang melapisi pembuluh darah lama
- D. Migrasi dan proliferasi sel endotel
- E. Pembentukan lumen dan pembuatan ECM baru
- F. Fusi pembuluh darah baru dan inisiasi aliran darah

Adanya eritrosit dan terbentuknya lapisan endotel yang mengelilinginya merupakan salah satu tanda terbentuknya pembuluh darah baru.

2.3.3 Faktor-faktor Angiogenesis

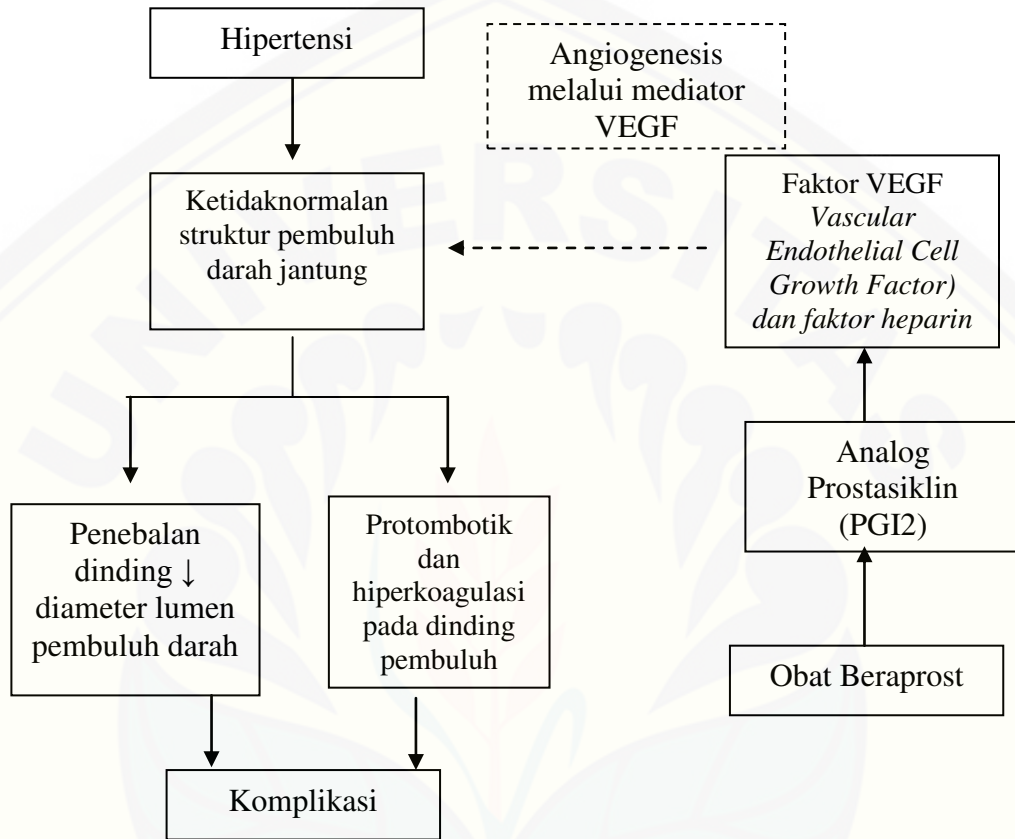
Availibilitas sel endotel aktif (hasil degradasi ECM pada pembuluh darah lama), migrasi, dan proliferasi sel endotel merupakan komponen utama angiogenesis. Faktor-faktor angiogenik dapat dikategorikan menjadi 3 kelompok, yaitu sebagai berikut:

- a. Kelompok faktor angiogenik yang memiliki target sel endotel, untuk menstimulasi proses mitosis.
- b. Kelompok kedua merupakan molekul yang mengaktivasi sel target secara luas selain sel endotel.
- c. Kelompok ketiga merupakan faktor yang bekerja tidak langsung.

Sejumlah banyak faktor pertumbuhan proangiogenik telah teridentifikasi, yang kebanyakan memiliki kemampuan menginduksi keempat langkah-langkah di atas tersebut. Salah satu faktor utama diantaranya yaitu suatu protein yang disebut VEGF (Vascular Endothelial Cell Growth Factor). *Vascular Endothelial Growth Factor* diketahui mempunyai kontribusi besar terhadap proses angiogenesis. Percobaan *in vitro* sel endotel kapiler menunjukkan bahwa VEGF merupakan stimulator yang potensial terhadap angiogenesis sebab keberadaannya sebagai faktor pertumbuhan mengakibatkan proliferasi dan migrasi sel (Prior *et al.*, 2004).

Beraprost yang merupakan analog prostasiklin yang berperan dalam proses angiogenesis karena meningkatkan faktor proangiogenik seperti faktor pertumbuhan heparin dan faktor VEGF (Kawabe *et al.*, 2010)

2.4 Kerangka Konseptual



Keterangan :

-----> = Proses dan intervensi yang akan diteliti

————> = Garis alur

●————> = Yang telah diteliti

Gambar 2.2 Kerangka konseptual penelitian

Patofisiologi yang terjadi pada hipertensi adalah terjadinya ketidaknormalan struktur pembuluh darah terutama pada jantung. Diperlukan pembentukan pembuluh darah baru (proses angiogenesis) untuk memperbaiki ketidakstabilan struktur pembuluh darah sebagai stabilisasi homeostasis vaskular jantung. Apabila tidak segera diperbaiki maka akan mengakibatkan komplikasi yang fatal dari hipertensi.

Dalam menanganinya, Memiliki sifat sebagai vasodilator, juga efek pleiotropik, seperti menghambat agresi platelet, mencegah cedera sel endotel dan memperbaiki cedera sel endotel.

Oleh karena itu, dengan adanya pengobatan antihipertensi diharapkan mampu memperbaiki *remodeling vaskular* pada jantung melalui proses angiogenesis.

2.5 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah obat beraprost memiliki efek angiogenesis sebagai terapi antihipertensi.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah *true experimental laboratories*. *True experimental laboratories* ini merupakan studi eksperimental yang dilakukan di laboratorium dengan menggunakan randomisasi. Penelitian ini memakai rancangan *pretest post test with control group design*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di tiga tempat, yaitu di Laboratorium Biomedik Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember untuk pemeliharaan tikus, Laboratorium Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember untuk pemeriksaan tekanan darah tikus, serta Laboratorium Patologi Anatomi RSAL Dr. Ramelan Surabaya untuk pembuatan dan pembacaan preparat histologi jantung tikus. Pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan September s/d Oktober 2014.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih galur Wistar *Rattus Norvegicus*. Sampel penelitian yang diambil adalah tikus wistar jantan berusia 2-3 bulan dengan berat badan \pm 150-200 gram. Besar sampel pada penelitian ini menurut Teori Roscoe dalam Uma Sekaran (2006) yang menyebutkan pada penelitian eksperimental sederhana yang menggunakan kelompok eksperimen dan kontrol, maka jumlah anggota sampel masing-masing antara 10-20.

Berdasarkan hal tersebut maka jumlah sampel yang digunakan dalam

penelitian ini yaitu sebanyak 22 ekor tikus yang terdiri dari 11 ekor kelompok kontrol dan 11 ekor sebagai kelompok perlakuan.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah obat Beraprost dengan merk dagang Dorner dengan dosis yang telah ditentukan.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah tekanan darah dan gambaran histopatologi jantung tikus setelah pemberian terapi obat Beraprost

3.4.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini meliputi umur hewan coba, berat badan hewan coba, jenis kelamin, galur hewan coba, waktu perlakuan hewan coba, serta pemeliharaan dan perlakuan pada hewan coba.

3.5 Definisi Operasional

3.5.1 Obat Beraprost

Beraprost adalah analog prostasiklin secara kimia stabil dan aktif untuk oral. Diabsorpsi secara cepat dalam keadaan puasa, konsentrasi puncak tercapai setelah 30 menit dan half life 35-40 menit setelah pemberian. Sejak tahun 1995, beraprost telah digunakan sebagai terapi di Jepang.

3.5.2 Induksi Hipertensi

Induksi hipertensi adalah membuat tekanan darah hewan coba meningkat lebih dari normal. Induksi hipertensi dilakukan dengan memberikan obat prednison dan NaCl pada hewan coba secara peroral.

3.5.3 Tekanan darah hewan coba

Pengukuran tekanan darah dilakukan sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan dengan metode secara tidak langsung (*non-invasive blood pressure*). Teknik ini menggunakan tempat khusus (*cuff*) dan detektor denyut, keduanya diletakkan pada ekor tikus dan dihubungkan dengan perekam tekanan darah. Pada permulaan, tikus harus dihangatkan dengan suhu 37°C pada papan yang hangat sekitar 15 menit (jika tidak hangat, denyut tidak terdeteksi pada detektor).

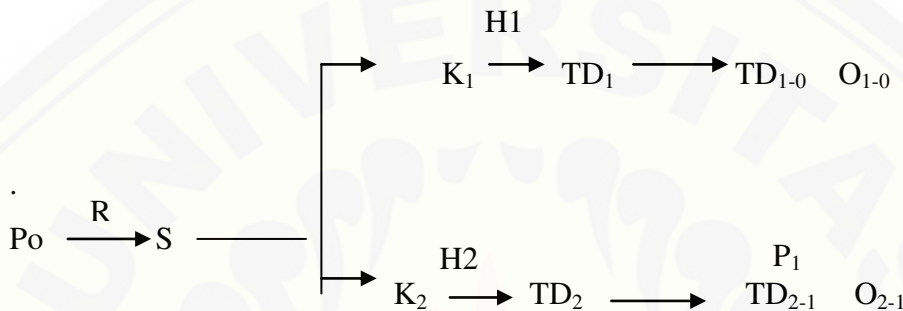
Pada *cuff* dipasang karet disposibel, yang dipasang pertama pada ekor tikus, kemudian diikuti dengan *cuff* sebagai detektor denyut. Pada permulaan denyut tikus dicoba dilihat dulu dan jika bagus, maka perekaman dimulai dan denyut akan tercatat. *Cuff* otomatis akan mengembang menekan ekor tikus yang dialiri darah, dan denyut aliran darah akan terdeteksi walaupun tidak lama. Denyut yang terukur ini merupakan tekanan darah sistolik tikus. Biasanya dibutuhkan empat kali atau lebih pengukuran untuk masing-masing hewan coba yang kemudian diambil rata-ratanya. Rata-rata denyut jantung juga terukur setelah perekaman tekanan darah dan tikus tampak tenang (Waynforth, 2000).

3.5.4 Histopatologi Jantung

Gambaran histopatologi jantung tikus adalah pemeriksaan peningkatan jumlah pembuluh darah baru sebagai proses angiogenesis yang diamati secara mikroskopik melalui pembuatan preparat histologi dengan metode parafin blok dan pewarnaan HE. Parameter yang diukur adalah jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk dalam tiga lapang pandang.

3.6 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah pretest posttest with control group design dengan 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan kelompok perlakuan. Rancangan dapat dilihat pada Gambar 4.1



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

Keterangan :

Po : Populasi

R : Randomisasi

S : Sampel

K₁ : Kelompok kontrol negatif dengan induksi hipertensi selama dengan prednison 1,5mg/KgBB + NaCl 2 % saja tanpa perlakuan lebih lanjut.

K₂ : Kelompok perlakuan dengan induksi hipertensi dengan prednison 1,5mg/KgBB + NaCl 2 % dan pemberian obat beraprost dosis 1, 0234 gram/KgBB/ hari

TD₁ : Tekanan darah pada kelompok kontrol negatif setelah diinduksi

hipertensi

- TD₂ : Tekanan darah pada kelompok perlakuan setelah diinduksi hipertensi
- TD₁₋₁ : Tekanan darah pada kelompok kontrol negatif tanpa diberikan perlakuan
- TD₂₋₂ : Tekanan darah pada kelompok perlakuan setelah diberi perlakuan
- O₁₋₁ : Observasi pada kelompok kontrol negatif tanpa diberi perlakuan
- O₂₋₂ : Observasi pada kelompok perlakuan setelah diberi perlakuan

3.7 Alat dan Bahan

3.7.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sonde, pengukur tekanan darah untuk tikus dengan metode *tail cuff*; kandang tikus, timbangan, stoples kecil untuk pembiusan, alat-alat pembedahan (pisau, gunting, pinset, sarung tangan), obyek glass dan penutupnya, alat-alat dan bahan kimia untuk pembuatan preparat, mikroskop cahaya.

3.7.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah obat beraprost dengan merk dagang *Dorner* makanan standar tikus, NaCl 2%, dan prednisone, larutan eter, formalin 10%, aquadest, pakan hewan coba, sekam untuk hewan coba, dan larutan CMC 1%.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Adaptasi Hewan Coba

Tikus wistar jantan di rawat di laboratorium Biomedik Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan diadaptasi selama 1 minggu. Hewan coba diberi makan standard dan minum setiap hari add libitum dan ditimbang kemudian dikelompokkan secara acak sesuai dengan pengelompokan sampel pada penelitian.

3.8.2 Pembagian Kelompok Hewan Coba

Jumlah kelompok terdiri dari 2 kelompok yang terdiri dari 1 kelompok kontrol dan 1 kelompok perlakuan dengan jumlah tikus pada masing-masing kelompok adalah 16 ekor.

Tabel 3.1 Pembagian kelompok hewan coba

Nama Kelompok	Perlakuan yang diberikan
Kelompok 1	Induksi Hipertensi tanpa diberi perlakuan
Kelompok 2	Induksi Hipertensi dengan diberi perlakuan

3.8.3 Pengukuran Tekanan Darah

Pengukuran tekanan darah tikus dilakukan dengan metode *non invasive tail cuff method*. Pengukuran tekanan darah diperiksa sebelum diinduksi hipertensi, setelah diinduksi hipertensi dan setelah diberi perlakuan obat berraprost.

3.8.4 Induksi Hipertensi

Tikus pada kelompok negatif maupun pada kelompok perlakuan diberi obat prednison dengan dosis 1,5 mg/KgBB/hari dan NaCl 2% selama 7 hari setelah pengukuran tekanan darah awal.

3.8.5 Pemberian Terapi Berraprost

Obat Berraprost dengan merk dagang Dorner diberikan selama 3 minggu pada kelompok perlakuan dengan dosis 100mcg/KgBB/hari secara peroral setelah diinduksi hipertensi dan pengukuran tekanan darah ke-2.

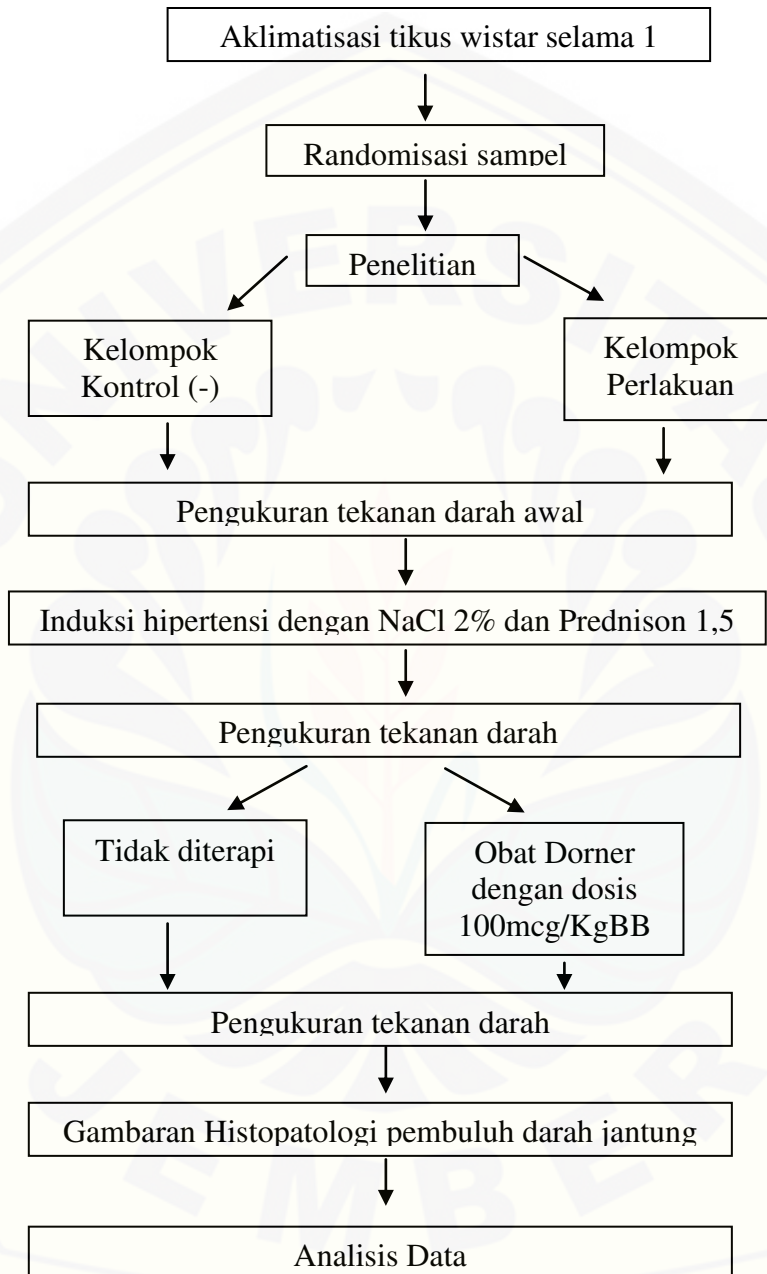
3.8.6 Pemeriksaan Histopatologi Jantung

Setelah 3 minggu terapi, dilakukan pengambilan organ jantung tikus beserta arteri koroner yang sebelumnya semua tikus dibunuh (euthanasia) dengan menggunakan eter secara inhalasi. Pengamatan preparat histopatologi jantung tikus dilakukan dalam perbesaran 400x (lensa objektif 40x dan lensa okuler 10x). Setelah itu, dilakukan perhitungan jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk pada kelompok perlakuan dan kelompok tanpa perlakuan yang merupakan parameter proses angiogenesis

3.9 Analisis Data

Analisis data yang digunakan adalah analisis uji beda *independent dan correlated sample t-test* dengan menggunakan perangkat lunak SPSS *for windows*. Perbedaan dianggap bermakna apabila $p < 0,05$.

4.0 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Skema Alur Penelitian

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Hasil Pengukuran Tekanan Darah

Pengukuran tekanan darah sebagai tekanan darah awal untuk menentukan tekanan darah normal atau fisiologis tikus dilakukan hari ke-8 setelah aklimatisasi selama seminggu. Selama 14 hari tikus kelompok kontrol maupun perlakuan samasama diberikan induksi hipertensi dan dilanjutkan pengukuran tekanan darah. Setelah dilakukan pengukuran tekanan darah, tikus kelompok perlakuan diberikan terapi Beraprost selama 21 hari dan diukur tekanan darahnya kembali setelah perlakuan. Berdasarkan data tersebut dapat dilihat tekanan darah sistolik dan diastolik antara kelompok kontrol dan perlakuan dibawah ini.

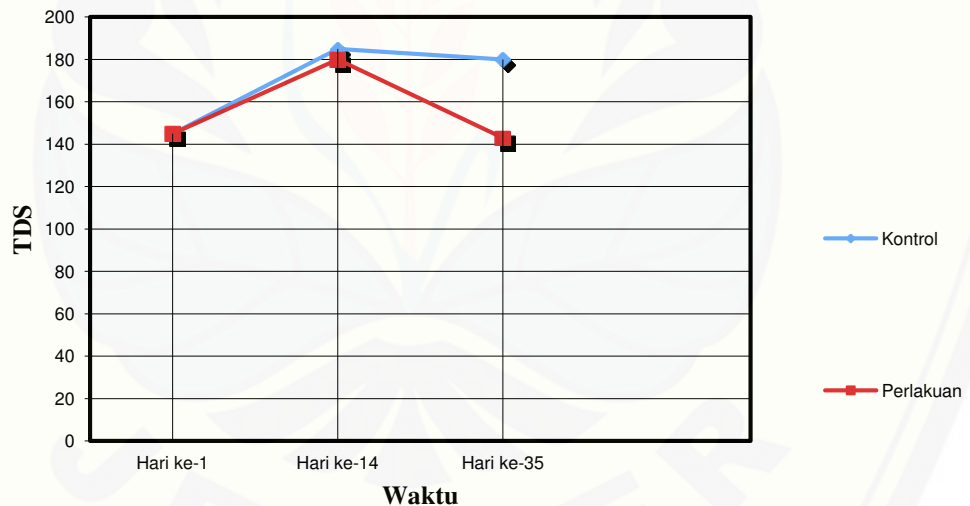
Tabel 4.1 Rata-rata tekanan darah sistolik antara kelompok kontrol dan perlakuan.

Kelompok	TDS (mmHg ± SD)		
	Hari ke-1	Hari ke-14	Hari ke- 35
Kontrol	145 ± 5,36	185 ± 3,52	180 ± 2,62
Perlakuan	145 ± 9,47	180 ± 6,05	143 ± 11,79

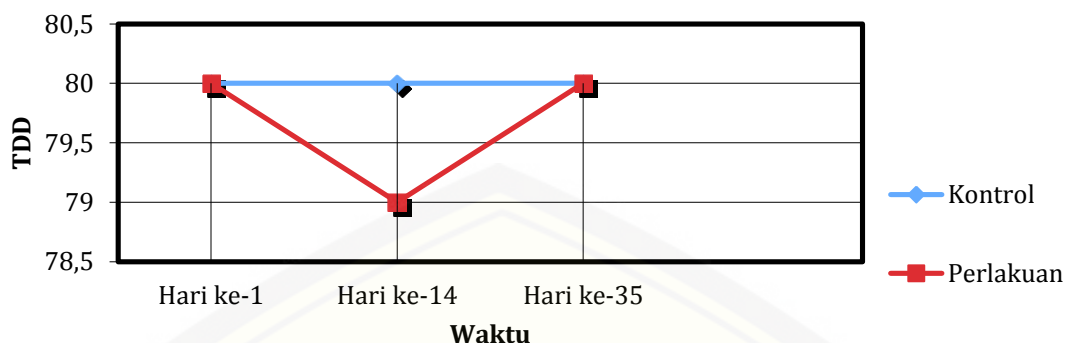
Tabel 4.2 Rata-rata tekanan darah diastolik antara kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	TDD (mmHg \pm SD)		
	Hari ke-1	Hari ke-14	Hari ke-35
Kontrol	80 \pm 0,27	80 \pm 0	80 \pm 0,31
Perlakuan	80 \pm 0,25	79 \pm 1	80 \pm 0,39

Berdasarkan data rata-rata tekanan darah sistolik dan diastolik antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dapat digambarkan melalui grafik yang ditunjukkan pada Gambar 4.1 dan Gambar 4.2.



Gambar 4.1 Grafik tekanan darah sistolik kelompok kontrol dan kelompok Perlakuan



Gambar 4.2 Grafik tekanan darah diastolik kelompok kontrol dan kelompok Perlakuan

Dari data tersebut dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol tekanan darah sistolik sebelum diinduksi rata-ratanya sebesar 145 mmHg dan tekanan darah diastolik rata-rata 80 mmHg. Tekanan darah sebelum diinduksi hipertensi ini digunakan sebagai acuan tekanan darah normal pada tikus. Setelah diinduksi hipertensi dengan prednison dan NaCl selama 14 hari terjadi peningkatan tekanan darah sistolik sebesar 185 mmHg, sedangkan tidak terjadi peningkatan diastolic Rata-rata tekanan diastoliknya sebesar 80 mmHg. Selanjutnya kelompok kontrol tidak diberikan terapi dengan obat beraprost selama 21 hari, kemudian dilakukan pengukuran tekanan darah. Rata-rata tekanan darah sistoliknya sebesar 180 mmHg dan diastoliknya sebesar 80 mmHg.

Pada kelompok perlakuan, tekanan darah yang diukur sebelum induksi hipertensi merupakan acuan tekanan darah normal pada tikus. Rata-rata tekanan darah sistolik sebesar 145 mmHg dan tekanan diastolik 80 mmHg. Setelah diinduksi hipertensi selama 14 hari, tekanan darah sistolik meningkat menjadi 187 mmHg dan tekanan diastolik yang tidak mengalami peningkatan yaitu rata-ratanya 80 mmHg. Dari data tersebut dapat dilihat pada

kelompok perlakuan tampak terjadi peningkatan tekanan sistolik setelah diinduksi hipertensi.

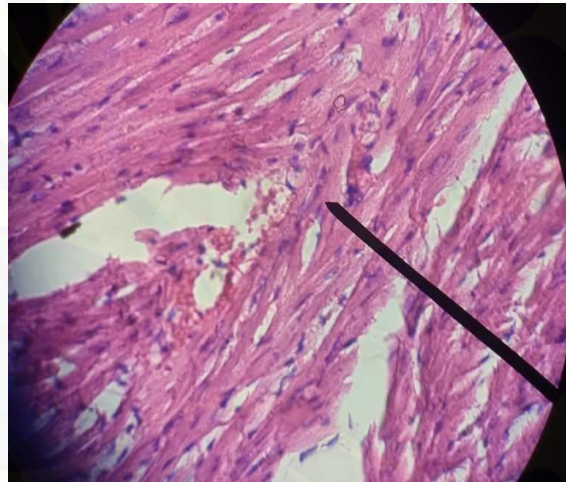
Berdasarkan grafik 4.1 diatas pada kelompok perlakuan setelah diberi terapi selama 21 hari dengan obat beraprost tampak penurunan tekanan sistolik dengan rata-rata tekanan sistolik menjadi 143 mmHg dan tekanan diastolik yang stabil sebesar 80 mmHg.

Sesuai pada kelompok normal, tekanan darah fisiologis yang diukur menggunakan alat pengukur tekanan darah yang digunakan dalam penelitian ini yaitu rata-ratanya sebesar 145 mmHg untuk tekanan darah sistolik. Sedangkan untuk hipertensi, tekanan darah yang diukur menggunakan alat pengukur tekanan darah yang digunakan dalam penelitian ini rata-ratanya pada angka 185 mmHg. Untuk tekanan darah sistolik. Nilai ini memang berbeda dengan tekanan darah sistolik fisiologis pada tikus yaitu 100 mmHg, ini dikarenakan kalibrasi alat yang berbeda, jadi tekanan darah sebelum induksi hipertensi digunakan sebagai nilai dasar (*standard basic*) pada penelitian ini dan juga untuk melihat seberapa besar kenaikan dan penurunan tekanan darah. Artinya nilai tekanan darah normal mengacu pada nilai tekanan darah pada kelompok kontrol maupun perlakuan sebelum diinduksi hipertensi dan nilai tekanan darah tinggi mengacu pada nilai tekanan darah setelah induksi hipertensi (kenaikan tekanan darah > 10 mmHg dari tekanan darah kontrol normal sebelum diinduksi) (D.K Badyal,2003).

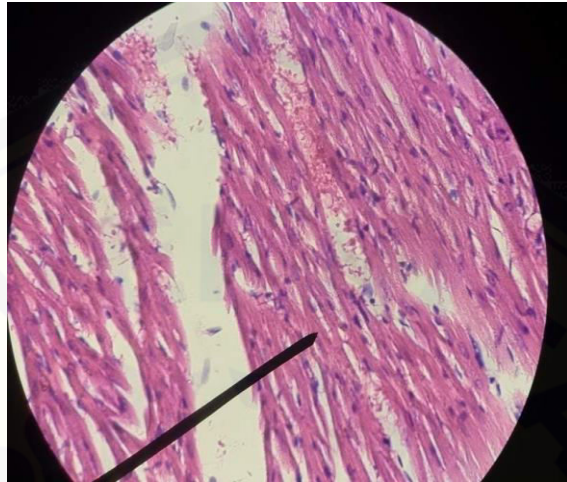
Untuk tekanan darah diastolik tidak terlalu diperhatikan karena tidak terdapat perbedaan yang bermakna tiap kelompok kontrol dan perlakuan baik setelah induksi hipertensi maupun terapi, selain itu tekanan darah diastolik rentang $\pm 79-80$ mmHg masih merupakan dalam rentang normal. Jadi, disini yang akan lebih dibahas adalah tekanan darah sistolik.

4.1.2 Gambaran Histopatologi Jantung

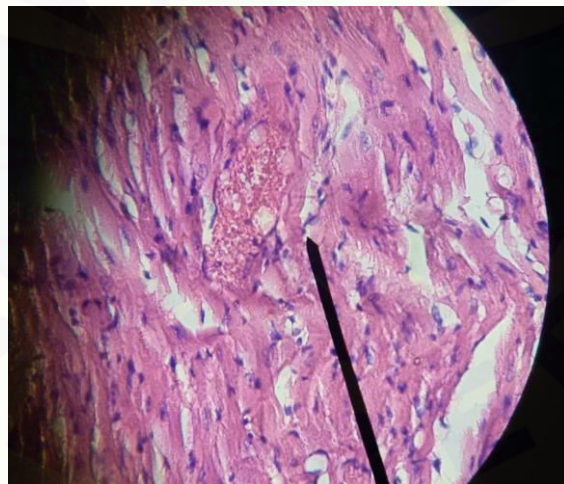
Penghitungan jumlah pembuluh darah secara mikroskopis dengan pembesaran objektif 40x dilakukan di 3 lapang pandang dengan cara menghitung jumlah tunas pembuluh darah baru yang tumbuh dari pembuluh darah induk. Tunas pembuluh darah baru ukurannya lebih kecil dari pembuluh darah induk, dan didalamnya terdapat sel-sel endotel. Peningkatan angiogenesis ditunjukkan dengan meningkatnya jumlah pembuluh darah yang terbentuk. Hasil penghitungan jumlah pembuluh darah pada gambaran histopatologi jantung tikus pada kelompok perlakuan maupun non perlakuan dapat dilihat pada Gambar 4.3 dan Gambar 4.4.



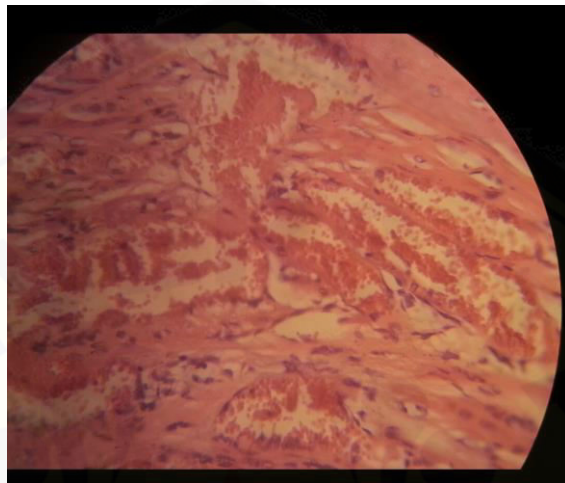
Gambar 4.3 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 1 pada kelompok kontrol



Gambar 4.4 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 2 pada kelompok contro



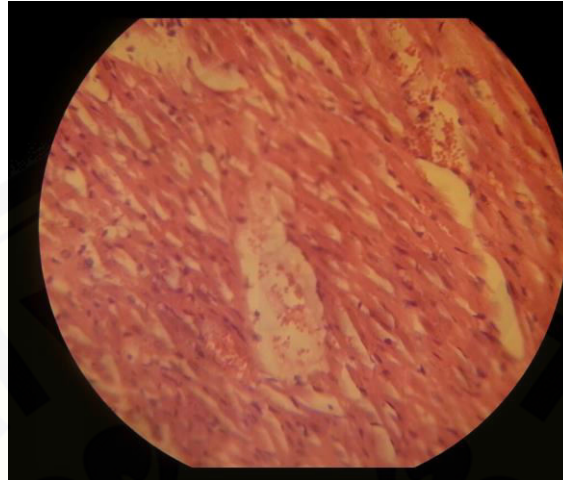
Gambar 4.5 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 3 pada kelompok kontrol



Gambar 4.6 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 1 pada kelompok perlakuan



Gambar 4.7 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 2 pada kelompok perlakuan



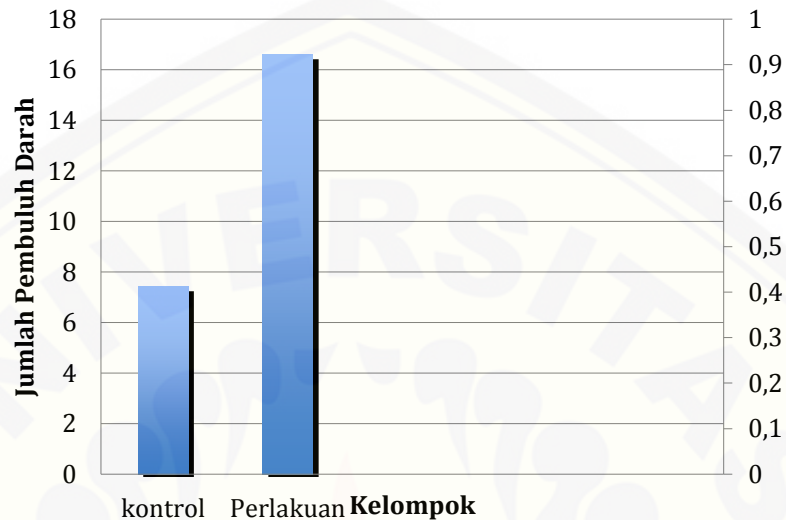
Gambar 4.8 Gambaran histopatologi jantung lapang pandang 3 pada kelompok perlakuan

Dari penelitian yang telah dilakukan, hasil penghitungan pembuluh darah pada setiap kelompok dengan masing-masing perlakuan menggunakan 11 sampel dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil penghitungan jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	N	Rata-rata \pm SD
Kontrol	11	7,45 \pm 1,21
Perlakuan	11	16,63 \pm 7,29

Dari tabel 4.3 dapat diketahui bahwa rata-rata jumlah pembuluh darah yang terbentuk pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan dibandingkan dengankelompok kontrol. Rata-rata jumlah pembuluh darah pada kelompok kontrol 7,45 edangkan pada kelompok perlakuan sebanyak 16,63.



Gambar 4.9 Diagram batang perbandingan jumlah pembuluh darah baru pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

4.2 Analisis Data

4.2.1 Analisis Data Tekanan Darah

Data tekanan darah awal yang digunakan sebagai acuan normal sebelum induksi hipertensi dan terapi antara kelompok kontrol dan perlakuan dianalisis dengan *independent sample t-test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan antara tekanan darah awal antara kelompok kontrol dan perlakuan. Uji T dikatakan signifikan bila nilai $p < 0,05$. Setelah diuji, data tekanan darah sistolik didapatkan $p=0,978$ (Lampiran F) dan tekanan diastolik didapatkan $p=1,00$ (Lampiran F) yang berarti $p > 0,05$, maka tidak terdapat perbedaan antara tekanan darah sistolik dan diastolik awal yang digunakan sebagai acuan normal antara kontrol dan perlakuan.

Data tekanan darah setelah diinduksi hipertensi tiap kelompok juga dilakukan analisis data untuk mengetahui apakah ada perbedaan tekanan darah pada kelompok yang sama-sama diinduksi hipertensi. Didapatkan hasil tekanan sistolik $p=0,018$ (Lampiran F) dan hasil tekanan diastolik $p=0,020$ (Lampiran F) yang berarti $p < 0,05$, maka terdapat perbedaan yang signifikan antara tekanan darah sistolik dan diastolik setelah induksi hipertensi antara kontrol dan perlakuan

Data tekanan darah setelah perlakuan tiap kelompok dianalisis dengan menggunakan *independent sample t-test*. Setelah dilakukan uji T pada data tekanan darah sistolik, didapatkan nilai $p = 0,00$ (Lampiran F) yang berarti $p < 0,05$, maka terdapat perbedaan yang signifikan pada tekanan darah sistolik kelompok perlakuan dan tekanan darah sistolik kelompok kontrol setelah diberi perlakuan. Data tekanan darah diastolik juga dilakukan uji t. Setelah dilakukan uji T pada data tekanan darah diastolik, didapatkan nilai $p = 0,139$ (Lampiran F) yang berarti $p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan yang signifikan tekanan darah diastolik kelompok perlakuan dan kontrol setelah diberi perlakuan.

Berdasarkan hasil uji analisis data statistik pada penelitian ini, terapi obat

Beraprost pada model tikus hipertensi mampu menurunkan tekanan darah sistolik secara bermakna tetapi tidak memberikan perubahan yang signifikan pada tekanan darah diastolik.

4.2.2 Analisis Data Jumlah Pembuluh Darah

Dalam penelitian ini terdapat 2 kelompok yang ingin dibandingkan, sehingga analisis data jumlah pembuluh darah ini menggunakan *independent sample t-test*. Hasil *independent sample t-test* menunjukkan nilai 0,00

(Lampiran G) yang berarti $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah pembuluh darah kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

4.3 Pembahasan

Dalam penelitian ini menggunakan 22 ekor tikus galur wistar jantan dewasa yang dibagi menjadi 2 kelompok, dimana kelompok pertama adalah kelompok kontrol (non Beraprost) dan kelompok kedua adalah kelompok dengan perlakuan pemberian terapi obat beraprost dengan dosis 100 mcg/kgbb/hari diberikan secara oral 2 kali sehari selama 21 hari. Dosis tersebut didapatkan dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Take fumi Itoh dan Noritoshi Nagaya yaitu pemberian beraprost pada model hewan coba tikus sebagai penurun hipertensi pulmonal. Namun pada penelitian kali ini, dosis tersebut digunakan untuk melihat apakah Beraprost juga memiliki efek angiogenesis pada tikus wistar yang dibuat hipertensi melalui induksi prednison dan NaCl.yang .

Jumlahsampel yang kami gunakan dari awal penelitian sebesar 22 ekor tikus dengan tambahancadangan 1 ekor untuk masing-masing kelompok nantinya, maka jumlah totalnya adalah 24 ekor. Akan tetapi pada waktu aklimatisasi selama 7 hari terdapat 2 tikus yang mati sebelum perlakuan sehingga tidak dimasukkan dalam criteria sampel yang nantinya akan diteliti. Tikus yang mati pada waktu adaptasi tersebut dikarenakan dalam kondisi yang sakit selama 8 hari setelah diinduksi hipertensi selama 14 hari.

4.3.1 Tekanan Darah

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan pemberian beraprost pada model hewan coba tikus sebagai penurun hipertensi pulmonal oleh Take fumi Itoh dan Noritoshi Nagaya.

Hasil yang diperoleh dari data tekanan darah adalah terjadi penurunan tekanan darah sistolik yang bermakna akibat pengaruh terapi obat Beraprost dengan dosis 100 mcg/kgbb/hari. Berdasarkan data yang telah disajikan sebelumnya 2 kelompok yang diinduksi hipertensi mengalami peningkatan tekanan darah sistolik rata-rata $\pm 180-185$ mmHg, kemudian kelompok perlakuan yang diberi terapi Beraprost mengalami penurunan dengan rata tekanan darah sistolik ± 143 mmHg. Sedangkan tidak terjadi perubahan tekanan darah diastolik baik pengukuran tekanan darah awal, post induksi hipertensi maupun setelah pemberian terapi Beraprost antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, sehingga tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

4.3.2 Gambaran Histopatologi Jantung

Proses angiogenesis merupakan suatu pertumbuhan pembuluh darah baru yang terjadi secara alami di dalam tubuh, baik dalam kondisi sehat maupun patologi (sakit). Pada keadaan terjadi kerusakan jaringan, proses angiogenesis berperan dalam mempertahankan kelangsungan fungsi berbagai jaringan dan organ yang terkena. Hal ini terjadi melalui terbentuknya pembuluh darah baru yang menggantikan pembuluh darah yang rusak. Pada hipertensi terjadi ketidaknormalan pada dinding pembuluh darah. Untuk mengatasinya dapat dilakukan stabilisasi homeostasis vaskular dan pertumbuhan baru *microvessels* melalui proses angiogenesis (R.Humar dkk,2009). Beberapa mediator yang berperan dalam proses angiogenesis antara lain kelompok faktor angiogenik yang memiliki target sel endotel seperti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), kelompok yang mengaktifasi sel target secara luas selain sel endotel seperti sitokin, kemokin

dan enzim angiogenik, serta kelompok ketiga yang merupakan faktor yang bekerja tidak langsung yang dihasilkan dari makrofag (Frisca dkk, 2009).

Pengamatan histopatologi pada penelitian ini dilakukan oleh dokter ahli dibidang patologi anatomi. Pembacaan hasil dilakukan oleh dr. Edy Susanto, Sp.PA dengan dr. Troef Soemarno SpPA(K), selanjutnya dikonsultasikan kembali dengan dr. Jimmy Rachmat Sp.PA. Pengamatan histopatologi dilakukan secara *blind*, yang artinya pengamat tidak mengetahui preparat yang sedang diamati sedangkan peneliti mengetahuinya sehingga hasil yang diharapkan bisa akurat dan tidak terintervensi dengan hipotesis penelitian. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini terjadi perubahan struktur histopatologi jantung antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Penentuan kuantitas angiogenesis yang terbentuk adalah dengan menghitung jumlah pembuluh darah baru yang tumbuh dari pembuluh darah induk. Tunas pembuluh darah baru ukurannya lebih kecil dari pembuluh darah induk, dan didalamnya terdapat sel-sel endotel (kapiler) lalu dibandingkan jumlah pembuluh darah antara kelompok kontrol dan perlakuan dikarenakan pengamatan secara mikroskopis tidak dapat dibedakan antara pembuluh darah lama dan pembuluh darah yang baru terbentuk. Berdasarkan pengamatan dapat diketahui bahwa jumlah pembuluh darah kelompok perlakuan mengalami peningkatan dibandingkan dengan jumlah pada kelompok kontrol.

Hasil uji parametrik statistic dengan *nindependent sample t test* menyatakan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara jumlah pembuluhdarah jantung kelompok control dan kelompok perlakuan, Pada penelitian sebelumnya pemberian terapi Beraprost memiliki tingkat signifikansi yang tinggi terhadap proses angiogenik pada ulkus kaki diabetic kronis. Dimana Beraprost memiliki tingkat signifikan pada penyembuhan luka

diabetic. Dengan adanya reseptor prostaglandin Beraprost memiliki sifat anti agregasi platelet serta efek vasodilatasi yang terbukti efisien dalam pengobatan penyakit oklusi arteri perifer dan memperbaiki keadaan neuropati diabetes pada penyembuhan luka gangrene yang telah diuji pada hewan coba yaitu tikus galur wistar.

Selain meningkatkan aliran darah dengan agregasi platelet dan meningkatkan fungsi endotel, Beraprost juga meningkatkan serum glukosa darah yang meningkatkan fungsi sel dalam proses penyembuhan luka pada kaki diabetes. Akan tetapi penelitian ini masih memiliki kekurangan antara lain, karena dalam metode yang digunakan dalam pewarnaan histopatologinya tidak menggunakan pewarnaan imunohistokimia untuk melihat secara jelas sel-sel endotel dari pembuluh darah dan juga belum dapat ditentukan dengan pasti zat aktif mana yang berperan terhadap proses angiogenesis dan antihipertensi. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap senyawa bioaktif spesifik yang terkandung dalam enzim Beraprost.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa Beraprost dapat menurunkan tekanan darah sistolik tikus wistar yang dibuat hipertensi serta memiliki efek angiogenesis yang ditandai dengan lebih tingginya jumlah pembuluh darah pada gambaran histopatologi jantung kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

5.2 Saran

1. Berdasarkan hasil penelitian ini, saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut:
 - a. Perlu penelitian lebih lanjut bahwa Beraprost dapat berperan dalam proses angiogenesis melalui subjek penelitian yang berbeda sebagai contoh melihat angiogenesis secara makroskopis dengan menggunakan embrio ayam.
 - b. Perlu penelitian lebih lanjut bahwa Beraprost dapat berperan dalam proses angiogenesis melalui subjek penelitian yang berbeda, yaitu langsung pada manusia yang diperiksa melalui pemeriksaan angiografi untuk melihat kolateral yang terbentuk pada organ jantung.
2. Pengamatan preparat histopatologi dilakukan oleh lebih dari satu tenaga ahli dengan system blind yang benar serta pada banyak lapang pandang supaya mendapatkan hasil perhitungan yang maksimal.
3. Menggunakan pewarnaan monoklomal cluster of differentiation (CD34) antibody spesifik pembuluh darah agar lebih akurat dalam menentukan pembuluh darah secara mikroskopis.

DAFTAR PUSTAKA

- Adib, M. (2009). *Cara mudah memahami dan menghindari hipertensi, jantung, dan stroke*. Yogyakarta: Dianloka.
- Amir, M. (2002). *Hidup Bersama Penyakit Hipertensi Asam Urat, Jantung Koroner*. Jakarta : PT. Intisari Media Utama.
- Anonim. 2010. Departemen Kesehatan. www.depkes.go.id/index/php/berita/pressrelease/810hipertensipenyebabkematian-nomor-tiga/html. Diakses tgl 27/10/2015.
- Arif, I. 2007. *Harapan Baru untuk Hipertensi Pulmonal* [On Line] <http://baru.pjnhk.go.id/>
- Astellas Pharma . (Tanpa tahun). Beraprost sodium. [On Line] <http://www.mims.com/Indonesia/Drug/Info/Dorner/?type=full>
- Badyal D.K, H.Lata, dan A.P. Dadhich. 2003. Animal Models of Hypertension and Effect of Drugs. *Indian J. of Pharmacology*, Vol. 35 : 349-362.
- Corwin,E,J(2001).*Buku saku Patofisiologi*. Jakarta:EGC.
- Daniel T. O. and D. Abrahamson. 2000. Endothelial signal integration in vascular assembly.Center for Vascular Biology, Departments of Medicine and Cell Biology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Department of Cell Biology,University of Kansas Medical Center, Kansas City.

- Dekker,E,(1996).*Hidup dengan tekanan darah tinggi*. Jakarta : Pustaka Sinar Harapan.
- Frisca, Sardjono, CT., Sandra, F. 2009. ANGIOGENESIS: Patofisiologi dan Aplikasi Klinis . *Journal .Knowledge Management. Vol.8 No.2*
- Federer, W.T. 1955. *Experimental Design. Teory and Application*. Oxford & IBH Publishing Co. New Delhi, Bombay, Calcuta.
- Hamid, IS., Nazar, DS., Ratnani, H. 2013. Hambatan Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor oleh Ekstrak Daun Sambung Nyawa pada Endotel Membran Korioalantois. *Veteriner Jurnal*.
- Hartawan, I.N.B., Winaya, I.B.A. 2008. Pulmonary Hypertension in Pediatrics. *Majalah Kedokteran Indonesia, Volume : 58, Nomor : 3*
- Hendraswari, DE. 2008. Beberapa Faktor Resiko Yang Berhubungan dengan Hipertensi di Kelurahan Jagakarsa tahun 2007. FKM Universitas Indonesia
- Humar, R, L.Zimmerli, dan E. Battegay. 2009. Angiogenesis and Hypertension : an update. *Journal of Human Hypertension Division and Research Unit of Internal Medicine, University , Zurich Switzerland, Vol. 23 : 773- 782.*
- Jafar, N. 2010. Hipertensi. FKM Universitas Hasanuddin
- Muhammadun AS. 2010. *Hidup Bersama Hipertensi*. Jogjakarta : In-Books.

- National Institutes of Health, 2003. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/>
- Rahajeng. E., Tuminah, S., 2009. Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia, Volume : 59, Nomor : 12*
- Rusdi & Nurlaela Isnawati. 2009. *Awas! Anda Bisa Mati Cepat Akibat Hipertensi & Diabetes*. Yogyakarta: Power Books (IHDINA)
- Setiawan, Z. 2006. Prevelensi dan Determinan Hipertensi di Pulau Jawa tahun 2004. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional, I(2), 57-61*.
- Schrier, R.W., 2000. *Manual of Nephrology*. ed 5rd. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 155-166.
- Sheps, Sheldon G. 2005. *Mayo Clinic Hipertensi, Mengatasi Tekanan Darah Tinggi*. Jakarta: PT Intisari Mediatama
- Waynforth, H.B. (1980). *Expermental and surgical technique in the rat*. London: Academic Press, 212-214.
- Wexler. 2002. *Hipertensi: Encyclopedia of Nursing and Alied Health*. Available at:<http://findarticles.com/p/article/mi>
- WHO.1999 World Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Diakses tanggal 10 September 2014

Wijayakusuma,H.M (2000). *Ramuan Tradisional untuk pengobatan Darah Tinggi*. Jakarta: Swadaya.

Wirjowidagdo,S.(20002). *Obat tradisional untuk penyakit jantung, darah tinggi dan kolestrol*. Jakarta : Agromedia Pustaka.

Yogiantoro M. Hipertensi Esensial dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi IV. Jakarta: FK UI. 2006.

Sitepu, R. 2012. Pengaruh Kebiasaan Merokok dan Status Gizi Terhadap Hipertensi Pada Pegawai Kantor Wilayah Kementerian Agama Provinsi Sumatra Utara. [On Line] <http://repository.usu.ac.id>

LAMPIRAN A. ETHICAL CLEARANCE



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN

UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :
fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK

ETHICAL APPROVA

Nomor : 550 /H25.1.11/KE/2014

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

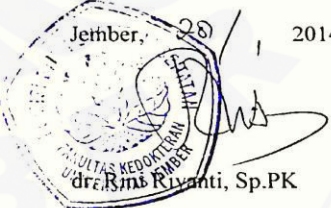
The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

EFEK ANGIOGENESIS OBAT BERAPROST TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI JANTUNG TIKUS GALUR WISTAR HIPERTENSI

Nama Peneliti Utama : Cynthia Damayanti (NIM. 112010101062)
Name of the principal investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 28 / 1 / 2014

dr. Suci Riyanti, Sp.PK

Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

- Pemilihan, perlakuan, perawatan dan pemusahan hewan coba berpedoman pd buku etik penelitian kesehatan.
- Mohon diperhatikan kalibrasi dan kontrol alat pengukur tekanan darah.
- Mohon diperhatikan kontrol kualitas pembuatan slidean histopatologi
- Pembacaan slidean histopatologi hendaknya dilakukan oleh seseorang yg berkompeter.



LAMPIRAN B. DATA TEKANAN DARAH KELOMPOK KONTROL

TEKANAN DARAH AWAL								
	1		2		3		RATA -RATA	
	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD
145	80	153	80	154	80	151	80	
144	80	135	80	148	80	142	80	
156	80	138	80	151	80	148	80	
102	79	154	80	157	80	138	80	
152	80	150	80	152	80	151	80	
151	80	141	80	152	80	148	80	
138	79	137	79	140	80	138	79	
150	80	151	79	152	79	151	79	
144	80	148	80	142	80	145	80	
143	80	149	79	143	80	145	80	
142	80	134	80	137	80	138	80	

TEKANAN DARAH POST INDUKSI HIPERTENSI								
	1		2		3		RATA -RATA	
	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD
189	80	188	80	179	80	185	80	
186	80	189	80	176	80	184	80	
183	80	174	80	185	80	181	80	
188	80	176	80	184	79	183	80	
179	80	183	80	192	79	185	80	
180	79	185	80	191	80	185	80	
190	79	183	79	195	80	189	79	
179	80	178	77	180	80	179	79	
187	80	188	79	189	80	188	80	
188	80	188	80	195	80	190	80	
187	79	188	80	187	79	187	79	

TEKANAN DARAH TANPA TERAPI BERAPROST								
	1		2		3		RATA-RATA	
TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD	
188	79	188	80	176	80	184	80	
180	80	182	80	180	80	181	80	
185	79	184	80	179	80	183	80	
179	80	179	80	180	80	179	80	
183	80	179	80	186	79	183	80	
180	80	177	80	185	80	181	80	
179	80	169	80	177	80	175	80	
178	80	180	79	181	80	180	80	
180	80	182	80	175	80	179	80	
180	79	184	79	176	79	180	79	
182	80	179	80	169	80	177	80	

**LAMPIRAN C. DATA TEKANAN DARAH KELOMPOK
PERLAKUAN**

TEKANAN DARAH AWAL							
1		2		3		RATA -RATA	
TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD
170	80	171	79	171	80	171	80
150	80	151	79	152	79	151	79
141	80	149	79	148	80	146	80
143	80	149	79	143	80	145	80
144	80	148	80	142	80	145	80
144	80	142	80	134	80	140	80
138	79	137	79	140	80	138	79
134	80	137	79	140	80	137	90
142	80	134	80	137	80	138	80
136	80	156	79	144	80	145	80
142	80	147	80	135	80	141	80

TEKANAN DARAH POST INDUKSI HIPERTENSI							
1		2		3		RATA -RATA	
TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD
182	80	176	80	173	80	177	80
177	79	200	80	179	80	185	80
175	77	186	80	176	78	179	78
185	80	181	80	184	80	183	80
193	80	183	80	188	79	188	80
176	76	193	78	192	78	187	77
176	79	178	79	179	80	178	79
183	79	184	80	183	80	183	80
171	80	171	80	185	79	176	80
171	79	172	79	170	79	171	79
171	80	170	80	171	80	171	80

TEKANAN DARAH POST TERAPI								
	1		2		3		RATA -RATA	
	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD
151	80	80	168	80	172	80	164	80
140	79	80	135	80	141	80	139	80
144	80	80	147	79	154	80	148	80
108	78	80	132	79	121	80	120	79
136	78	80	132	79	121	80	130	79
142	80	80	143	79	163	80	149	80
140	79	80	163	80	152	79	152	79
141	80	80	140	78	140	80	140	79
148	80	80	155	80	136	80	146	80
153	80	80	155	80	145	80	151	80
137	80	80	136	80	140	80	138	80

LAMPIRAN DATA D. PROSEDUR PEMBUATAN PREPARAT HISTOPATOLOGI

MEKANISME PERSIAPAN PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI PATOLOGI ANATOMI	
Definisi	Mekanisme pemeriksaan histopatologi ini adalah system dan cara pelaporan pemeriksaan sample secara histopathologi serta prosedur – prosedur yang digunakan
Tujuan	Menegakkan diagnosa histopathology
Prinsip	Sampel diperiksa secara makroskopis, dibuat potongan– potongan dari tempat– tempat yang dicurigai adanya kelainan, kemudian dilakukan proses pematangan jaringan untuk kemudian dilakukan pemotongan dengan mikrotom. Hasil pemotongan ditempatkan pada gelas obyek, dilakukan pengecatan dengan Hematoxylin dan Eosin, ditutup dengan cover glass, diberi label dan diperiksa secara mikroskopis
Prosedur	<p>a. Penerimaan Bahan :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1). Mencatat data bahan secara lengkap pada buku penerimaan. 2). Memberi nomor / kode pemeriksaan pada buku, bahan maupun formulir permintaan pemeriksaan. Setelah selesai pencatatan, bahan dan formulir diserahkan ke bagian Penanganan bahan (bagian pemriksaan makroskopis). <p>b. Pemeriksaan Makroskopis :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1). Melihat, memeriksa, mengukur dan memotong bahan pemeriksaan, buat data dan catat dalam formulir. 2). Memasukkan potongan jaringan ke dalam kaset yang telah diberi nomor.

	<p>3). Setelah selesai, diserahkan ke bagian pematangan / processing jaringan.</p> <p>c. Pematangan / Processing Jaringan :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1). Memasukkan kaset yang telah berisi jaringan ke dalam alat tissue processing. 2). Melakukan pengeblokan jaringan yang telah diproses dengan paraffin. 3). Melakukan pemotongan blok paraffin jaringan dengan mikrotom. 4). Melakukan pengecatan sediaan, memberi label / nomor, mencatat data dan jumlah sediaan dalam buku. 5). Menyerahkan ke dokter yang memeriksa sediaan. <p>d. Pemeriksaan Mikroskopis :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1). Memeriksa sediaan dengan mikroskop. 2). Membuat laporan hasil pemeriksaan.
<p>MEMPROSES SPESIMEN HISTOPATOLOGI PATOLOGI ANATOMI</p>	
<p>Definisi</p>	<p>Suatu pembuatan blok specimen dengan menggunakan paraffin (metode paraffin) melalui dehidrasi, clearing dan impregnasi</p>
<p>Tujuan</p>	<ol style="list-style-type: none"> a. Penarikan air didalam jaringan secara bertahap dan menginfiltrasi paraffin solid kedalam jaringan. b. Menanam jaringan dengan menggunakan paraffin (blok paraffin)
<p>Prinsip</p>	<p>Jaringan dimasukkan ke dalam larutan – larutan tertentu agar bersih, terfiksasi dan bebas dari air sehingga memudahkan infiltrasi</p>

	parafin cair ke dalam jaringan dan dihasilkan blok paraffin, dengan proses sebagian berikut : Fiksasi - Dehidrasi - Clearing - Impregnasi - Embedding														
Prosedur	ALAT DAN BAHAN <ol style="list-style-type: none"> a. Tissue prossesor b. Histotaplus (paraffin dispenser) c. Kaset d. Pinset e. Base mould f. Cutter g. Formalin 10 % h. Alkohol 70%, 80%, 96% i. Parafin cair j. Xylol B. CARA KERJA <ol style="list-style-type: none"> a. Bahan yang telah dipotong dan dimasukkan kedalam kaset jaringan diproses dengan menggunakan alat tissue prossesor selama 19 jam dengan urutan <table border="1" data-bbox="509 1296 1361 1405"> <thead> <tr> <th data-bbox="509 1296 586 1332">NO</th> <th data-bbox="586 1296 776 1332">PROSES</th> <th data-bbox="776 1296 1022 1332">LARUTAN</th> <th data-bbox="1022 1296 1164 1332">WAKTU</th> <th data-bbox="1164 1296 1361 1332">TUJUAN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="509 1332 586 1405"></td> <td data-bbox="586 1332 776 1405"></td> <td data-bbox="776 1332 1022 1405">KIMIA</td> <td data-bbox="1022 1332 1164 1405"></td> <td data-bbox="1164 1332 1361 1405"></td> </tr> </tbody> </table> 					NO	PROSES	LARUTAN	WAKTU	TUJUAN			KIMIA		
NO	PROSES	LARUTAN	WAKTU	TUJUAN											
		KIMIA													

	1	Dehidrasi	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol 70 % • Alkohol 80 % • Alkohol 90 % • Alkohol 96 % • Alkohol 96 % • Alkohol 96 % 	2 jam 2 jam 2 jam 2 jam 1 jam 1 jam	Menarik alcohol keluar sehingga memungkinkan paraffin masuk dalam jaringan
	2	Clearing	<ul style="list-style-type: none"> • Xylol • Xylol • Xylol 	2 jam 2 jam 1 jam	Menarik alcohol keluar sehingga memungkinkan paraffin masuk dalam jaringan
	3	Impregnasi	<ul style="list-style-type: none"> • Parafin solid 60% • Parafin solid 60% 	2 jam 2 jam	Mempermudah proses pemotongan blok
<p>b. Setelah processing jaringan selesai dilanjutkan dg proses pengeblokan (embedding) dengan cara :</p>					

	<ul style="list-style-type: none"> o Ambil bahan dari dalam kaset jaringan o Masukkan kaset pada base mould, o Isi base mould dengan paraffin cair 60% hingga penuh pada permukaan, o Tanam jaringan dalam base mould dengan posisi sesuai dengan yang dikehendaki kemudian o Dinginkan base mould yang telah diisi bahan jaringan o Lepaskan kaset dari base mould dengan silet bila paraffin sudah mengeras. o Bahan siap dilakukan pemotongan blok.
PENGEBLOKAN DENGAN ALAT HISTOTAPLUS	
Definisi	Alat yang digunakan untuk mencairkan paraffin padat pada proses pengeblokan bahan jaringan pemeriksaan
Tujuan	Mencairkan paraffin padat
Prinsip	Parafin padat dipanaskan pada suhu tertentu sehingga paraffin tersebut mencair.
Prosedur	<p>I. Alat dan Bahan</p> <p>A. Alat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histotaplus • Pinset • Base mold • Casset blok <p>B. Bahan</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Parafin padat <p>II. Prosedur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Menyalakan Alat <ul style="list-style-type: none"> o Hubungkan alat pada aliran listrik 220 volt o Tekan tombol power (On) o Atur suhu dengan cara memutar tombol suhu sampai suhu yang sesuai (70 °C) o Tunggu sampai suhu stabil dan paraffin padat mencair o Parafin cair siap digunakan untuk pengeblokan 2. Proses Pengeblokan. <ul style="list-style-type: none"> o Ambil base mold o Isi sebagian dengan paraffin cair dari histotaplus (3/4 bagian) o Ambil dan keluarkan bahan jaringan dari dalam kaset jaringan o Tanam jaringan tersebut dalam paraffin cair o Tutup dengan cassette blok o Beri nomor sediaan o Biarkan dingin sampai paraffin cair membeku o Lepaskan blok paraffin dari base mold o Blok paraffin siap dipotong mikrotome
<p>POTONG BLOK DENGAN ALAT MIKROTOME</p>	
<p>Definisi</p>	<p>Membuat sediaan tipis dari blok paraffin dengan alat potong mikrotome</p>

Tujuan	Memotong blok paraffin setipis mungkin sehingga setiap sel terlihat dengan jelas dengan pewarnaan tertentu.
Prinsip	Blok paraffin dipotong tipis dengna ukuran tertentu
Prosedur	<p>I. Alat dan Bahan</p> <p>A. Alat</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mikrotome o Pisau o Water bath o Objek glass o Penulis kaca o Kuas o Tissue <p>B. Bahan</p> <ul style="list-style-type: none"> o Blok paraffin o Albumin o Xylol <p>II . Prosedur</p> <p>1. Persiapan alat</p> <ul style="list-style-type: none"> o Siapkan semua kebutuhan o Isi water bath dengan air o Sambungkan steker dengan aliran listrik o Siapkan pisau yang akan digunakan masukkan dalam pengait pisau o Letakkan blok paraffin pada tempat blok dengan cara menarik pengaitnya kemudian press kembali sehingga blok

	<p>terpasang kuat</p> <ul style="list-style-type: none"> o Ambil objek glass dan beri kode sediaan dengan penulis kaca lapis dengan albumin <p>2. Pemotongan Blok</p> <ul style="list-style-type: none"> o Lakukan trimming pada blok o Atur ketebalan dengan memutar pengatur di sebelah kiri alat mikrotome. o Lakukan potong blok dengan memutar pengait pada kanan alat secara memutar o Hasil yang telah dipotong mikrotome diambil dengan kuas o Masukkan dalam air pada water bath yang telah panas (jangan terlalu panas) o Letakkan pada objek glass yang telah diberi kode sediaan. o Lakukan pemotongan ulang pada bahan yang lain sampai selesai, o Bersihkan air pada water bath setiap selesai penggunaan satu blok sediaan menggunakan tissue / kassa. o Masukkan slide yang telah berisi sediaan dalam oven o Selanjutnya dilakukan proses pengecatan
<p>PROSEDUR PENGECATAN HAEMATOXYLIN</p>	
<p>Definisi</p>	<p>Pengecatan yang dilakukan menggunakan cat khusus</p>
<p>Tujuan</p>	<p>Memberikan warna pada jaringan sehingga bias teridentifikasi dibawah mikroskop.</p>

<p>Prosedur</p>	<p>I. Alat dan Bahan</p> <p>A. Alat</p> <ul style="list-style-type: none">o Staining jaro Hair dryero Caver glasso Water bath <p>B. Bahan</p> <ul style="list-style-type: none">o Slide sediaan yang telah dipotong bloko Cat Instan Hematoksino Cat Instan Eosino Xylolo Alkohol96%o Alkohol80%o Alkohol70%o Alkohol50%o Etelan <p>II. Prosedur</p> <ul style="list-style-type: none">o Ambil Slide sediaan yang telah dipotong blok dan setelah di oven selama \pm 45 menito Letakkan slide pada staining rako Lakukan proses pengecatan <p>Tahap – tahap pengecatan</p> <table border="0"><tr><td>1. Xylol</td><td>10 menit</td></tr><tr><td>2. Xylol</td><td>10 menit</td></tr><tr><td>3. Xylol</td><td>10 menit</td></tr><tr><td>4. Xylol</td><td>10 menit</td></tr></table>	1. Xylol	10 menit	2. Xylol	10 menit	3. Xylol	10 menit	4. Xylol	10 menit
1. Xylol	10 menit								
2. Xylol	10 menit								
3. Xylol	10 menit								
4. Xylol	10 menit								

	5. Alkohol 96 %	10 menit
	6. Alkohol 80 %	10 menit
	7. Alkohol 70 %	10 menit
	8. Alkohol 50 %	10 menit
	9. Air mengalir	15 menit
	10. Cat Hematoksilin	5 menit
	11. Air mengalir	15 menit
	12. Cat Eosine	2
	13. Alkohol 70%	5-10 celup
	14. Alkohol 80%	5-10 celup
	15. Alkohol 96%	5-10 celup
	16. Bersihkan sisa – sisa cat dengan kasa	
	17. Keringkan dengan hair dryer	
	18. Xylol	10 menit
	19. Xylol	10 menit
	20. Xylol	10 menit
	21. Tutup slide menggunakan cover glass dengan menggunakan entelan (tidak boleh ada gelembung)	
	22. Slide siap diperiksa dibawah mikroskop	
	23. Setelah selesai didiagnosa slide disimpan dengan baik agar tidak terkena debu dan rusak	

LAMPIRAN E. DATA JUMLAH PEMBULUH DARAH

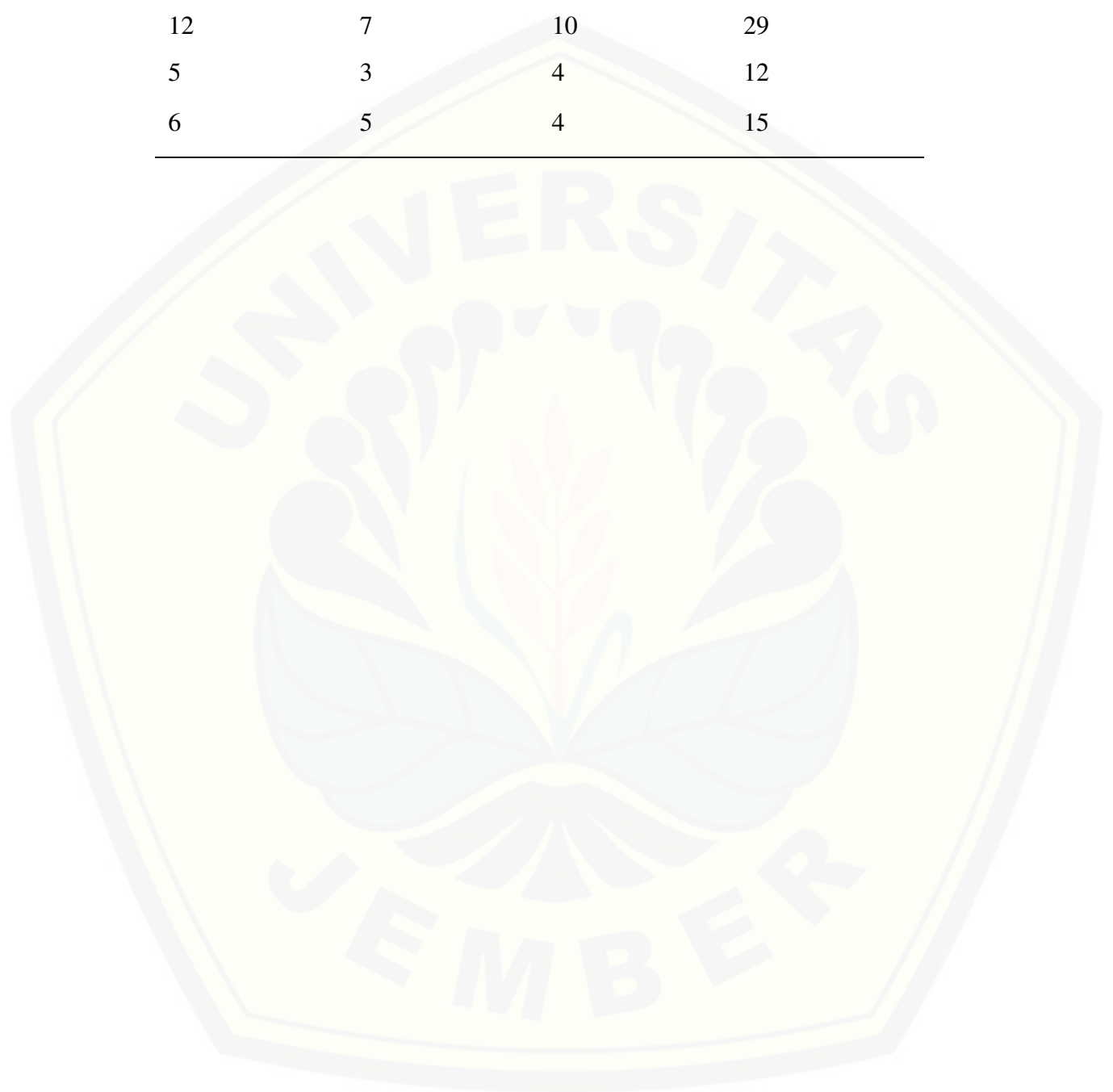
Jumlah Pembuluh Data Kelompok Kontrol

LP1	LP 2	LP 3	JUMLAH
2	3	2	7
2	3	2	7
2	1	3	6
2	2	2	6
3	3	2	8
4	1	2	7
4	2	1	7
5	3	1	9
2	4	2	8
3	2	5	10
2	3	2	7

Jumlah Pembuluh Data Kelompok Perlakuan

LP1	LP 2	LP 3	JUMLAH
12	9	7	28
9	3	6	18
2	8	5	15
3	3	3	9
5	2	3	10
4	5	5	14
2	3	4	9

8	12	4	24
12	7	10	29
5	3	4	12
6	5	4	15



LAMPIRAN F. ANALISIS DATA TEKANAN DARAH

Analisis Tekanan Darah Sistolik Awal

Group Statistics					
	kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TDS	kontrol	11	145.09	5.319	1.604
	perlakuan	11	145.18	9.569	2.885

Independent Samples Test					
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
		TDS	Equal variances assumed	.389	.540
TDS	Equal variances not assumed			-.028	15.641

Independent Samples Test					
		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
TDS	Equal variances assumed	.978	-.091	3.301	-6.976
	Equal variances not assumed	.978	-.091	3.301	-7.102

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means
		95% Confidence Interval of the Difference
		Upper
TDS	Equal variances assumed	6.795
	Equal variances not assumed	6.920

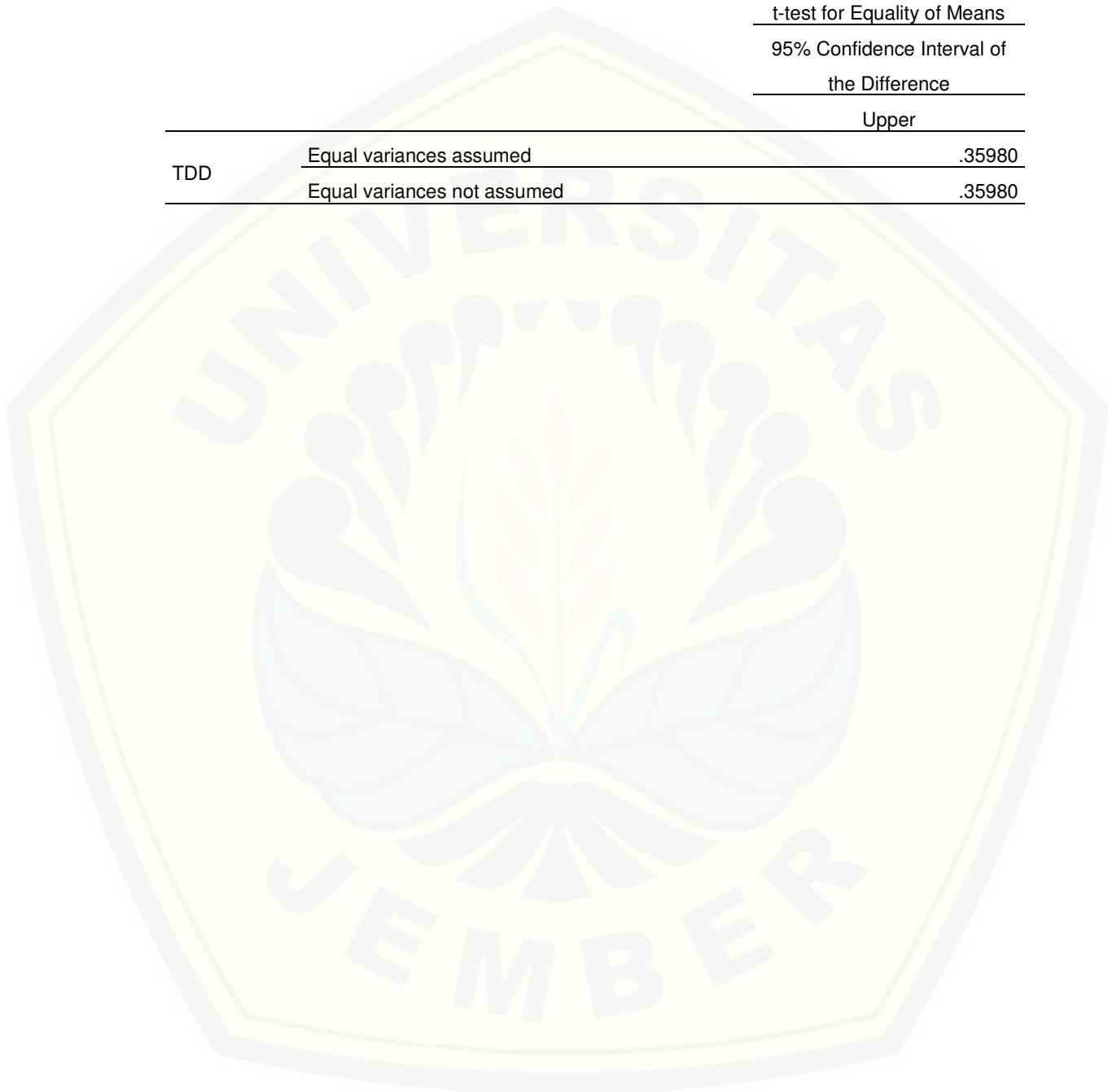
Analisis Tekanan Darah Diastolik Awal

Group Statistics					
	kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TDD	kontrol	11	79.8182	.40452	.12197
	perlakuan	11	79.8182	.40452	.12197

Independent Samples Test					
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	T	df
TDD	Equal variances assumed	.000	1.000	.000	20
	Equal variances not assumed			.000	20.000

Independent Samples Test					
		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower
TDD	Equal variances assumed	1.000	.00000	.17249	-.35980
	Equal variances not assumed	1.000	.00000	.17249	-.35980

Independent Samples Test		
		t-test for Equality of Means
		95% Confidence Interval of the Difference
		Upper
TDD	Equal variances assumed	.35980
	Equal variances not assumed	.35980



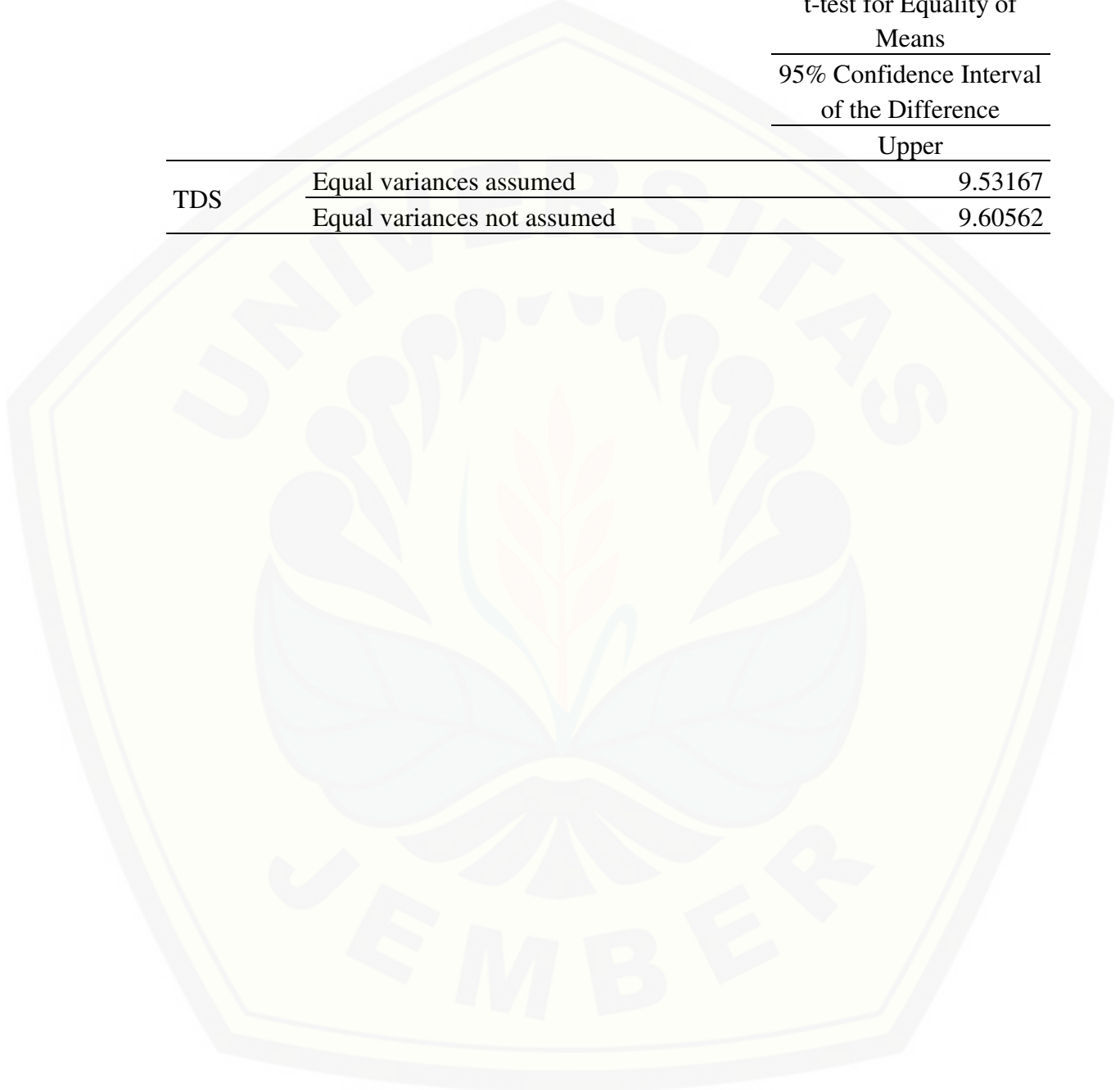
Analisis Tekanan Darah Sistolik Setelah Induksi Hipertensi

Group Statistics					
	kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TDS	kontrol	11	185.0909	3.33030	1.00412
	perlakuan	11	179.8182	5.89607	1.77773

Independent Samples Test					
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
TDS	Equal variances assumed	5.020	.037	2.583	20
	Equal variances not assumed			2.583	15.791

Independent Samples Test					
		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower
TDS	Equal variances assumed	.018	5.27273	2.04171	1.01379
	Equal variances not assumed	.020	5.27273	2.04171	.93983

Independent Samples Test	
t-test for Equality of Means	
95% Confidence Interval of the Difference	
Upper	
TDS	Equal variances assumed 9.53167
	Equal variances not assumed 9.60562



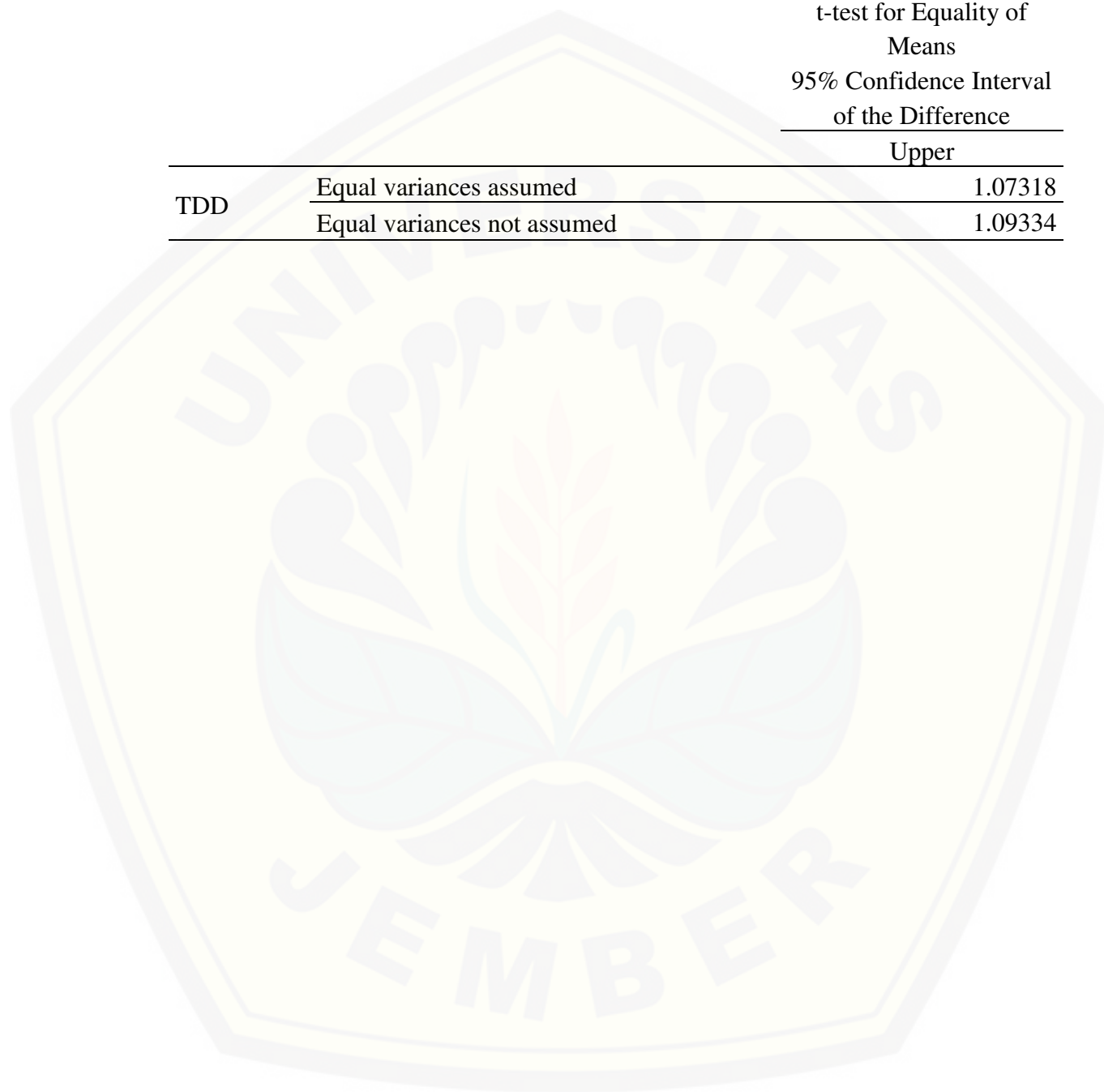
Analisis Tekanan Darah Diastolik Setelah Induksi Hipertensi

Group Statistics					
	kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TDD	kontrol	11	79.7273	.46710	.14084
	perlakuan	11	79.3636	1.02691	.30963

Independent Samples Test					
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
TDD	Equal variances assumed	4.968	.037	1.069	20
	Equal variances not assumed			1.069	13.968

Independent Samples Test					
		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
TDD	Equal variances assumed	.298	.36364	.34015	-.34591
	Equal variances not assumed	.303	.36364	.34015	-.36607

Independent Samples Test		t-test for Equality of Means
		95% Confidence Interval of the Difference
		Upper
TDD	Equal variances assumed	1.07318
	Equal variances not assumed	1.09334



Analisis Tekanan Darah Sistolik Setelah Terapi Beraprost

Group Statistics					
kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
TDS	kontrol	11	180.1818	2.67650	.80699
	perlakuan	11	143.3636	11.84291	3.57077

Independent Samples Test					
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
	F	Sig.	t	Df	
TDS	Equal variances assumed	10.350	.004	10.057	20
	Equal variances not assumed			10.057	11.019

Independent Samples Test				
	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	t-test for Equality of Means	
			Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower
TDS	.000	36.81818	3.66083	29.18183

Equal variances not assumed	.000	36.81818	3.66083	28.76244
-----------------------------	------	----------	---------	----------

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means
		95% Confidence Interval of the Difference
		Upper
TDS	Equal variances assumed	44.45453
	Equal variances not assumed	44.87392

Analisis Tekanan Darah Diastolik Setelah Terapi Beraprost

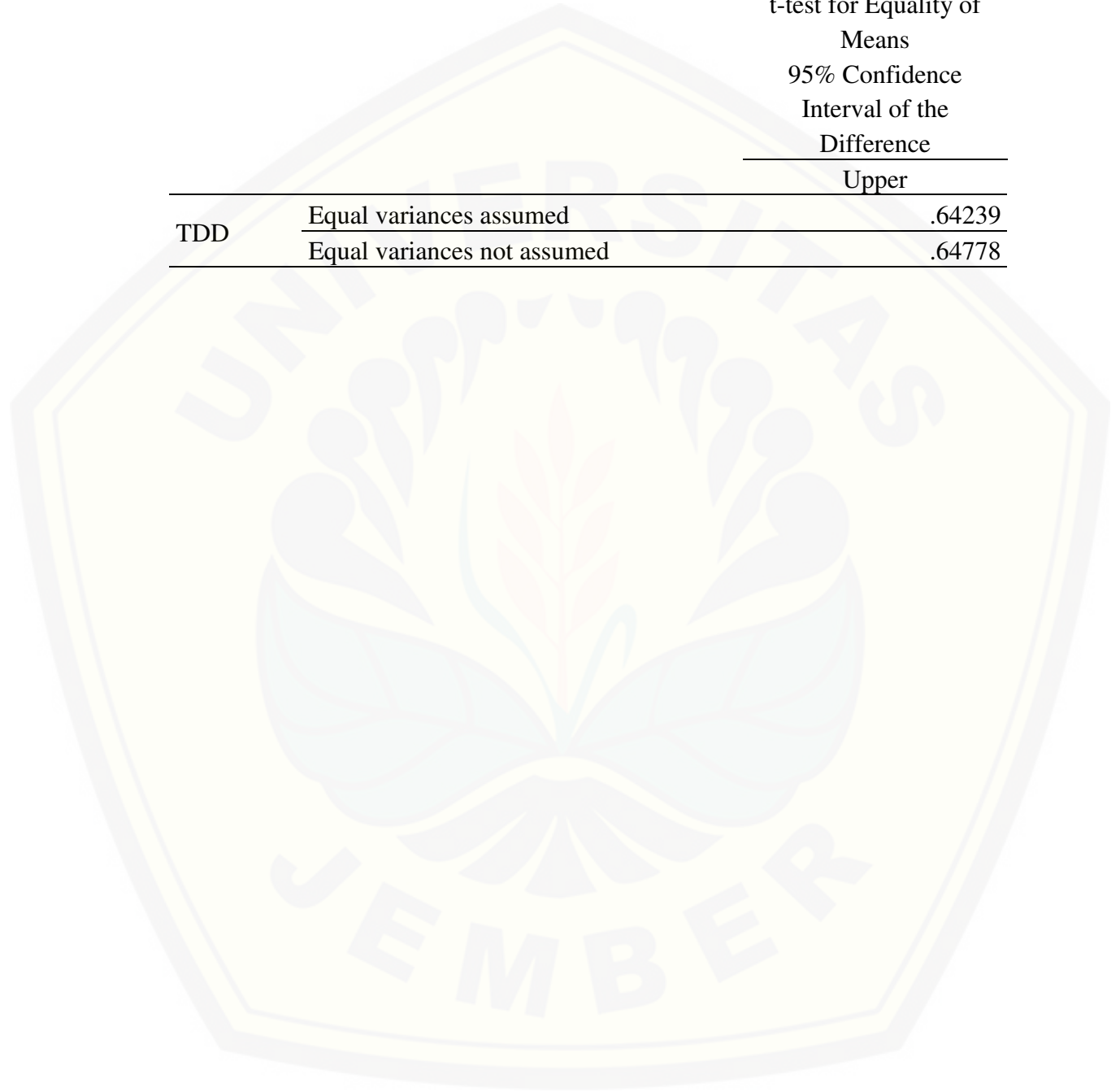
Group Statistics					
	kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TDD	kontrol	11	79.9091	.30151	.09091
	perlakuan	11	79.6364	.50452	.15212

Independent Samples Test					
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	T	Df
TDD	Equal variances assumed	12.203	.002	1.539	20
	Equal variances not assumed			1.539	16.335

Independent Samples Test					
		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
TDD	Equal variances assumed	.139	.27273	.17721	-.09694
	Equal variances not assumed	.143	.27273	.17721	-.10233

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means
		95% Confidence Interval of the Difference
		Upper
TDD	Equal variances assumed	.64239
	Equal variances not assumed	.64778



LAMPIRAN G. ANALISIS DATA JUMLAH PEMBULUH DARAH

Group Statistics					
	faktor	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Hasil	kontrol	11	2.4836	.40475	.12204
	bera	11	5.5455	2.43275	.73350

Independent Samples Test					
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Hasil	Equal variances assumed	17.473	.000	-4.118	20
	Equal variances not assumed			-4.118	10.553

Independent Samples Test					
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
Hasil	Equal variances assumed	.001	-3.06182	.74359	-4.61291
	Equal variances not assumed	.002	-3.06182	.74359	-4.70693

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means
		95% Confidence Interval of the Difference
		Upper
Hasil	Equal variances assumed	-1.51073
	Equal variances not assumed	-1.41670

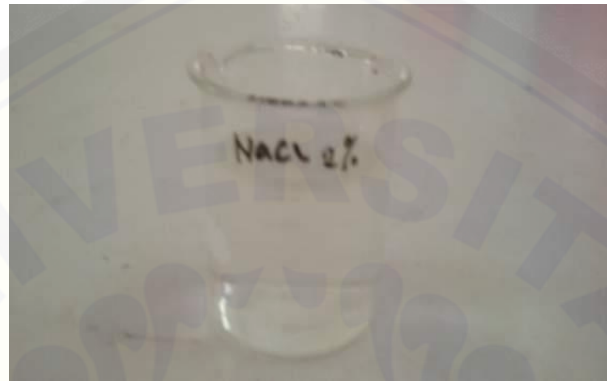
LAMPIRAN H. DOKUMENTASI PENELITIAN



Adaptasi dan Pemeliharaan Hewan Coba



Prednison 1,5 mg/KgBB/hari



NaCl2%



Pengukuran Tekanan Darah Tikus



Alat pengukur tekanan darah tikus





Pengambilan Organ Jantung



Proses Pembuatan Preparat Histopatologi

