



**PROFIL HISTOPATOLOGI OTAK PADA TIKUS HIPERTENSI (DOCA-GARAM)
YANG DIPAPAR EKSTRAK METANOLIK BENALU MANGGA**

SKRIPSI

Oleh :

SYNTIA DIYAH HAYU RIA SAPUTRI

(21701061035)



PROGRAM STUDI BIOLOGI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021



**PROFIL HISTOPATOLOGI OTAK PADA TIKUS HIPERTENSI (DOCA-GARAM)
YANG DIPAPAR EKSTRAK METANOLIK BENALU MANGGA**

**Diajukan Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana Strata 1 (S-1)
Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Malang**

Oleh :

SYNTIA DIYAH HAYU RIA SAPUTRI

(21701061035)



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2021

ABSTRAK

Syntia Diah Hayu Ria Saputri (NPM. 21701061035) Profil Histopatologi Otak pada Tikus Hipertensi (DOCA-Garam) yang Dipapar Ekstrak Metanolik Benalu Mangga

Dosen Pembimbing I : Dr. Nour Athiroh Abdoes Sjakoer, S.Si., M.Kes.

Dosen Pembimbing II : Dr. Nurul Jadid Mubarakati, S.Si., M.Si.

Benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) merupakan salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai tumbuhan obat. Benalu mangga dilaporkan mengandung flavonoid kuersetin, mesoinositol, rutin, dan tanin. Hipertensi sebagai salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan yang sangat serius yang dialami oleh masyarakat di negara berkembang. Hipertensi dapat disebabkan oleh tingginya ROS (*Reactive oxygen species*) yang dapat menghambat aliran oksigen ke jantung dan otak. Antioksidan dapat menurunkan resiko penyakit hipertensi. Kerusakan pada otak akibat hipertensi manifestasinya adalah pada bagian *white matter*. Penelitian ini bertujuan untuk melihat bagaimana profil histopatologi otak pada tikus hipertensi (DOCA-Garam) yang diberi ekstrak metanolik benalu mangga (EMBM) dengan metode eksperimental. Jumlah hewan uji adalah 25 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdapat 5 ekor tikus, yaitu kontrol negatif, kontrol positif (induser), dan kelompok perlakuan dengan pemberian EMBM dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Data dianalisis menggunakan JAMOVI 1.1.9.0. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa perbedaan nilai signifikan antara semua kelompok adalah $p < 0.05$. Sehingga pemberian terapi EMBM pada tikus jantan secara signifikan dapat menurunkan jumlah nekrosis sel pada daerah *white matter*. Efek ini dikendalikan oleh EMBM dosis 50 mg/KgBB yang merupakan dosis optimum dalam menurunkan jumlah nekrosis sel pada daerah *white matter* pada otak tikus wistar jantan.

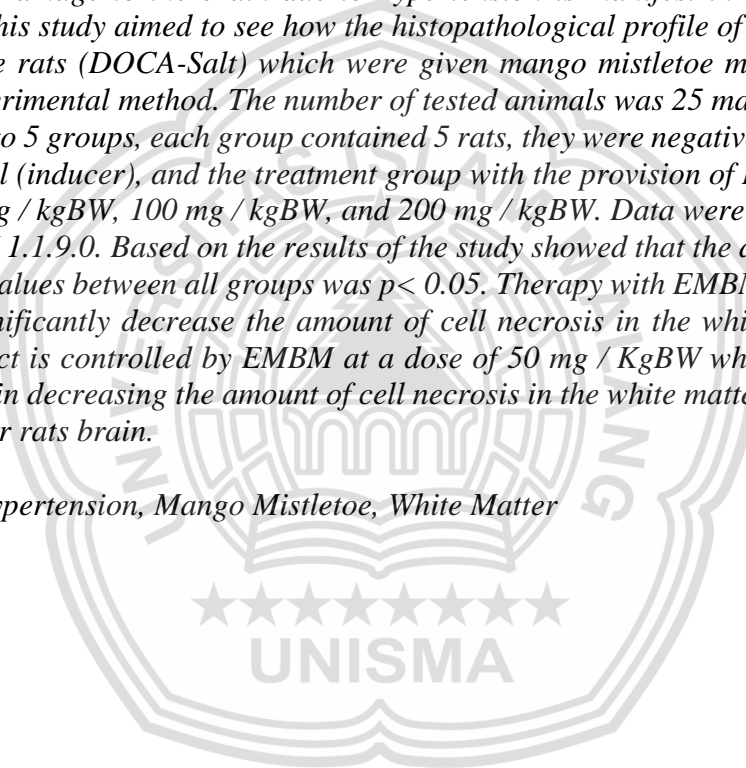
Kata Kunci : Benalu Mangga, Hipertensi, *White Matter*

ABSTRACT**Syntia Diyah Hayu Ria Saputri (NPM. 21701061035) *Histopathology Profile of Brain in Hypertensive Rats (DOCA-Salt) Exposed to Methanolic Extract of Mango Mistletoe***

Dosen Pembimbing I : Dr. Nour Athiroh Abdoes Sjakoe, S.Si., M.Kes.

Dosen Pembimbing II : Dr. Nurul Jadid Mubarakati, S.Si., M.Si.

Mango mistletoe (Dendrophthoe pentandra) is a plant that has the potential as a medicinal plant. Mango mistletoe is reported to contain the flavonoids quercetin, mesoinositol, rutin, and tannins. Hypertension as a non-communicable disease is a very serious health problem experienced by people in developing countries. Hypertension can be caused by high ROS (reactive oxygen species) which can inhibit oxygen flow to the heart and brain. Antioxidants can reduce the risk of hypertension. Damage to the brain due to hypertension is manifest in the white matter area. This study aimed to see how the histopathological profile of the brain in hypertensive rats (DOCA-Salt) which were given mango mistletoe methanolic extract by experimental method. The number of tested animals was 25 male Wistar rats divided into 5 groups, each group contained 5 rats, they were negative control, positive control (inducer), and the treatment group with the provision of EMBM at a dose of 50 mg / kgBW, 100 mg / kgBW, and 200 mg / kgBW. Data were analyzed using JAMOVI 1.1.9.0. Based on the results of the study showed that the difference in significant values between all groups was $p < 0.05$. Therapy with EMBM to male rats could significantly decrease the amount of cell necrosis in the white matter area. This effect is controlled by EMBM at a dose of 50 mg / KgBW which is the optimum dose in decreasing the amount of cell necrosis in the white matter area of the male Wistar rats brain.

Keywords: *Hypertension, Mango Mistletoe, White Matter*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Potensi sumber daya alam di Indonesia sangat tinggi karena tingginya tingkat keanekaragaman hayati terutama jenis tumbuhan tak heran apabila Indonesia memiliki julukan *live laboratory*. Berbagai macam tumbuhan tersebut dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang salahsatunya yaitu dalam bidang kesehatan. Menurut Salim dan Munadi (2017) dilaporkan sebanyak 40.000 jenis tumbuh-tumbuhan obat yang telah dikenal di dunia, 30.000-nya disinyalir berada di Indonesia. Menurut PT. Sido Muncul (2015), dari jumlah tersebut, 25% diantaranya atau sekitar 7.500 jenis sudah diketahui memiliki khasiat herbal atau tanaman obat. Namun hanya 1.200 jenis tanaman yang sudah dimanfaatkan untuk bahan baku sediaan herbal.

WHO merekomendasikan untuk menggunakan obat tradisional dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat serta pencegahan terhadap berbagai penyakit. Penggunaan obat tradisional dinilai lebih aman dari pada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih rendah daripada obat modern (Widiasari, 2018). Hal itu seiring dengan gaya hidup kembali ke alam (*back to nature*) dengan memanfaatkan bahan alami untuk pencegahan berbagai penyakit yang menjadi tren saat ini.

Adapun salahsatu tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai tumbuhan herbal adalah benalu. Pemanfaatan benalu sebagai herbal tradisional sudah dikenal sejak lama diantaranya sudah digunakan sebagai obat antiradang, antivirus, antikanker, pereda sakit (analgesik) dan lain-lain (Nurfaat dan Indriyani, 2016). Salah satu jenis tumbuhan benalu yang berpotensi sebagai tumbuhan herbal adalah benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*). Tumbuhan ini seringkali dianggap sebagai tumbuhan parasit karena hidup menumpang dan mengambil makanan dari pohon mangga (*Mangifera indica*) melalui akar penghisap. Namun, melihat potensi yang luar biasa dari tumbuhan benalu mangga tersebut, mampu menyadarkan masyarakat bahwa segala sesuatu yang telah diciptakan Allah SWT tentu ada manfaat yang tepat dan tidak ada satupun yang di ciptakan dengan sia-sia. Sesuai dengan firman Allah SWT dalam QS. Ali-Imran ayat 190-191 :

“*Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal (190). (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata) : “Ya Tuhan Kami, Tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka (191)”*”.

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah SWT menciptakan segala sesuatu di muka bumi bukan tanpa sebab, tentu saja terdapat manfaat untuk kesejahteraan manusia di muka bumi. Sebagai makhluk Allah SWT yang diberikan karunia akal sehat, sudah sepantasnya digunakan untuk mengkaji dan meneliti lebih mendalam tentang segala sesuatu yang telah diciptakan-Nya. Dengan demikian, bukti-bukti kebesaran Allah SWT dapat terbukti melalui suatu hasil penelitian.

Benalu mangga dilaporkan mengandung flavonoid kuersetin, rutin, dan tanin (Kurniasih, *dkk.*, 2015). Kuersetin dapat berfungsi sebagai antiinflamasi, antioksidan serta antikarsinogenik karena memiliki aktivitas penghambat radikal bebas dengan keberadaan gugus hidroksil. Sedangkan untuk senyawa rutin, selain memiliki aktivitas antioksidan juga dapat berperan sebagai antikarsinogenik, neuroprotektif serta kardioprotektif (Elinda, *dkk.*, 2019). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pramudanti (2012) yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar albumin setelah terapi air benalu mangga yang dapat memperbaiki kerusakan endotel kapiler glomerulus sehingga kadar albumin menjadi normal kembali.

Selain itu, senyawa flavonoid dan tanin diduga berperan sebagai antihipertensi. Flavonoid dapat menurunkan resistensi sistem vaskuler (SVR) dan bertindak sebagai vasodilator dan mempengaruhi kerja ACE yang dapat menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II (Umayasari, *dkk.*, 2015). Senyawa tanin juga diduga berpengaruh terhadap pengurangan pengerasan pembuluh darah, sehingga memperlancar peredaran darah dan kerja jantung tidak terlalu berat (Mulyani, *dkk.*, 2015). Sehingga senyawa-senyawa tersebut mempunyai potensi sebagai antihipertensi.

Hipertensi menjadi salahsatu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan yang perlu adanya perhatian lebih yang dialami oleh masyarakat di

negara berkembang seperti Indonesia. Hal itu seiring dengan kemajuan teknologi di negara-negara berkembang yang menerapkan gaya hidup tidak sehat yang diduga merupakan faktor resiko tumbuhnya prevalensi terjadinya penyakit tidak menular ini. Pada abad ke-21 ini diperkirakan terjadi peningkatan insiden dan prevalensi PTM secara cepat, yang merupakan tantangan utama masalah kesehatan di masa yang akan datang. Badan Kesehatan Dunia WHO (*World Health Organization*) memperkirakan, pada tahun 2020 penyakit tidak menular akan menyebabkan 73% kematian dan 60% seluruh kesakitan di dunia serta diperkirakan negara yang paling merasakan dampaknya adalah negara berkembang seperti Indonesia (Ekowati dan Sulistyowati, 2009).

Hipertensi dapat disebabkan oleh tingginya ROS (*Reactive oxygen species*) yang dapat menghambat aliran oksigen ke jantung dan otak. Faktor lain penyebab hipertensi adalah oksidasi lipid yang menyebabkan aterosklerosis), menimbulkan penyumbatan pembuluh arteri (aterosklerosis). Aterosklerosis tersebut dipicu oleh oksidasi LDL (*Low Density Lipoprotein*). LDL yang teroksidasi dapat memicu kenaikan tekanan darah apabila tidak segera tertangani. Salah satu alternatif pencegahan resiko penyakit hipertensi dapat dilakukan dengan mengkonsumsi makanan yang kaya antioksidan sebagai upaya gaya hidup sehat. Antioksidan dapat menurunkan resiko penyakit hipertensi (Arrosyadi, *dkk.*, 2016).

Aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh senyawa metabolit sekunder tanaman dapat berfungsi sebagai penangkap radikal bebas dengan mekanismenya yang melibatkan senyawa fenol yang dapat bereaksi dengan radikal bebas (ROO) membentuk ROOH dan sebuah senyawa fenol radikal yang relatif tidak reaktif. Selanjutnya, senyawa fenol radikal dapat bereaksi kembali dengan radikal bebas membentuk senyawa yang tidak radikal (Arrosyadi, *dkk.*, 2016). Salah satu organ yang berperan dalam regulasi tekanan darah adalah otak. Penyumbatan pembuluh arteri (aterosklerosis) pada otak akan menyebabkan disfungsi pada sel endotel (pro-nekrotik) akibatnya menyebabkan remodeling jaringan di sekitar pembuluh darah. Pada otak manifestasinya dapat berada pada bagian *white matter* (substansi putih). Sehingga hal tersebut akan menghambat kinerja otak karena terhambatnya aliran oksigen ke otak.

Otak manusia merupakan struktur lunak yang dilindungi oleh cangkang berupa tengkorak yang letaknya secara simetris, otak dibagi menjadi otak kanan (hemisfer kanan) dan otak kiri (hemisfer kiri). Otak merupakan bagian sentral dari fungsi dasar vital pada manusia (Purwanti, 2013). Otak sebagai bagian vital dalam tubuh manusia karena berfungsi sebagai motor penggerak tubuh sehingga apabila terjadi gangguan pada otak dapat memengaruhi kinerja hampir seluruh sistem dalam tubuh.

Gangguan otak akibat hipertensi dapat menyebabkan rupturnya pembuluh darah utama di otak, yang diikuti oleh kematian sel pada sebagian besar otak. Bila tekanan darah meningkat cukup tinggi yang berlangsung lama, akan menyebabkan hialinisasi pada lapisan otot pembuluh darah serebral, sehingga diameter lumen pembuluh darah tersebut akan menjadi tetap. Hal ini berbahaya karena pembuluh serebral tidak leluasa berdilatasi atau berkonstriksi untuk mengatasi fluktuasi dari tekanan darah sistemik (Pusparani, 2009).

Untuk itu, perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk mengetahui adanya kerusakan pada organ otak, karena otak lebih rentan terhadap stress oksidatif. Pemulihan sel-sel pada otak tidak mungkin terjadi apabila membran sel terganggu. Penyebabnya adalah adanya radikal bebas yang sangat toksik bagi sel. Pembentukan radikal bebas dan protease akan mengganggu membran sel otak dan akan menyebabkan kerusakan atau nekrosis yang ireversibel. Nekrosis otak merupakan kerusakan sel-sel yang terjadi pada otak (Mihmidati dan Athiroh, 2017).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil histopatologi otak pada tikus wistar jantan dalam keadaan hipertensi setelah dipapar ekstrak metanolik benalu mangga.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana profil histopatologi otak pada tikus hipertensi setelah pemberian ekstrak metanolik benalu mangga ?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui profil histopatologi otak pada tikus hipertensi setelah pemberian ekstrak metanolik benalu mangga.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada akademisi dan peneliti lain mengenai profil histopatologi otak pada tikus hipertensi setelah pemberian ekstrak metanolik benalu mangga.

1.4.2 Aspek Aplikatif

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang sudah dibuktikan secara ilmiah kepada masyarakat maupun pembaca mengenai khasiat benalu mangga dalam menurunkan hipertensi.
2. Dapat dijadikan acuan bagi peneliti selanjutnya dalam meneliti lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak metanolik benalu mangga terhadap profil histopatologi otak yang diberikan pada tikus hipertensi.
3. Dapat menambah jumlah sediaan herbal khususnya untuk penderita hipertensi.

1.5 Batasan Penelitian

Penelitian ini mempunyai batasan penelitian yaitu :

1. Benalu mangga yang digunakan dalam penelitian ini adalah bagian daun yang dikeringkan, tidak busuk dan terpisah dari kotoran-kotoran yang menempel yang tidak diketahui varietasnya.
2. Parameter pada penelitian ini adalah histopatologi otak, bagian *white matter* (materi putih).
3. Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 25 ekor dengan kontrol negatif, kontrol positif dan 3 perlakuan, masing-masing perlakuan terdapat 5 ulangan.

BAB VI

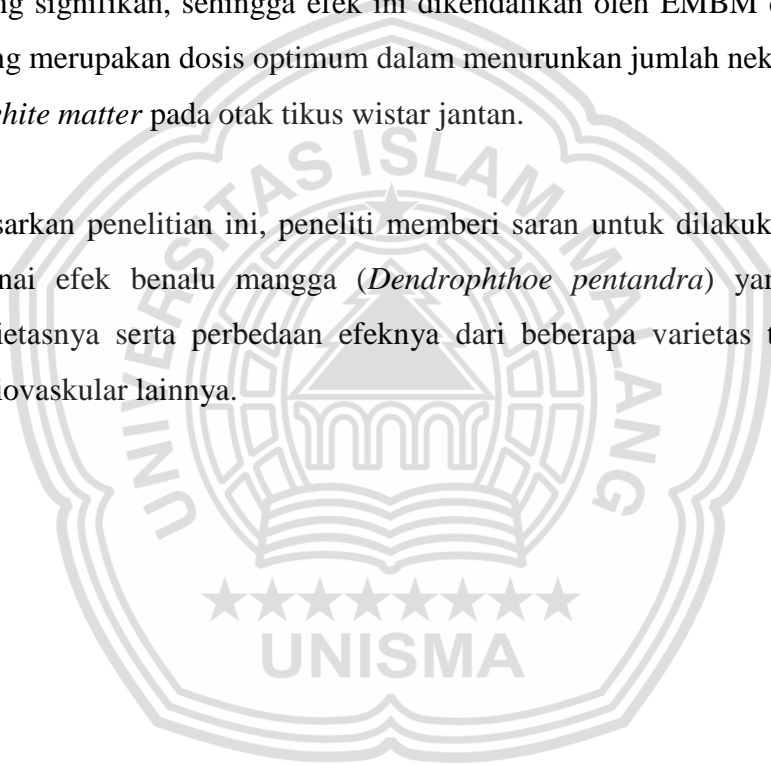
KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dalam penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa, pemberian ekstrak metanolik benalu mangga pada tikus wistar jantan *Rattus novergicus* dalam kondisi hipertensi yang dipapar selama 14 hari dengan dosis 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 200 mg/KgBB secara signifikan dapat menurunkan jumlah nekrosis sel dan berpengaruh tidak signifikan terhadap lebar area *white matter* pada otak. Pada ketiga variasi dosis tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, sehingga efek ini dikendalikan oleh EMBM dosis 50 mg/KgBB yang merupakan dosis optimum dalam menurunkan jumlah nekrosis sel pada daerah *white matter* pada otak tikus wistar jantan.

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian ini, peneliti memberi saran untuk dilakukan lebih lanjut mengenai efek benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) yang telah diketahui varietasnya serta perbedaan efeknya dari beberapa varietas terhadap penyakit kardiovaskular lainnya.



DAFTAR PUSTAKA

- Adawiah, S. D., dan Muawanah, A. 2015. Aktivitas antioksidan dan kandungan komponen bioaktif sari buah namnam. *Jurnal Kimia VALENSI: Jurnal Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kimia*, Vol. 1(2) : 130-136.
- Adiyati, P. N. 2011. Ragam jenis ektoparasit pada hewan coba tikus utih (*Rattus norvegicus*) galur sprague dawley. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Almatsier, S. 2001. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama.
- Al-Quran Surat Ali- Imran Ayat 190 – 191.
- Amalia, O. M. 2017. Uji toksisitas ekstrak etanol 96% daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentadra*) dari berbagai daerah di indonesia terhadap sel vero. *Skripsi*. Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Pendidikan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Amin, M. S. 2018. Perbedaan struktur otak dan perilaku belajar antara pria dan wanita; eksplanasi dalam sudut pandang neuro sains dan filsafat. *Jurnal Filsafat Indonesia*, Vol 1 (1) : 38 – 43.
- Amir, D. 2010. Gangguan fungsi motor pada penderita hipertensi (kajian biomolekuler). *Neurona*, Vol. 28 (1).
- Amiralevi, S. H., H. F, Trianto., V. Novianty dan M. Zakiah. 2017. Efek paparan formaldehid oral akut pada histologi hati tikus wistar jantan. *Jurnal Cerebellum*, Vol.3 (3) : 874 – 887.
- Anggraini. P., Rusdi dan E. I. Ilyas. 2016. Kadar Na⁺, K⁺, Cl⁻, dan kalsium total serum darah serta hubungannya dengan tekanan darah pada penderita hipertensi. *BIOMA*, Vol. 12 (1) : 50 – 66.
- Anjani, M. 2020. Uji toksisitas subkronik 28 hari ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga terhadap fungsi ginjal tikus wistar betina. *Skripsi*. Malang : FMIPA Universitas Islam Malang.
- Anjani, M., Athiroh, N dan Mubarakati, N. J. 2021. Studi subkronik 28 hari: uji toksisitas ekstrak metanolik kombinasi *Scrulla atropurpurea* dan *Dendrophthoe pentandra* terhadap kerusakan fungsi ginjal tikus wistar betina. *Biosaintropis*, Vol. 6 (2) : 58 – 63.

- Ardhie, A. M. 2011. Radikal bebas dan peran antioksidan dalam mencegah penuaan. *MEDICINUS*, Vol. 24 (1) ; 4 – 9.
- Arrosyadi, U. L., Y. D. P, Astutik., H A Pradana., A C Islamianti dan S Marfuah. 2016. *Aktivitas Antioksidan dan Efek Antihipertensi Kopi Rendah Kafein Berantioksidan (Komik Aksi) sebagai Minuman Fungsional*. Jember : Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Jember.
- Astuti, S. 2008. Isoflavon kedelai dan potensinya sebagai penangkap radikal bebas. *Jurnal Teknologi Industri Dan Hasil Pertanian*, Vol.13 (2) : 126 – 136.
- Athiroh, N dan N, Permatasari. 2011. Mekanisme *Deoxycorticosterone acetate* (DOCA)-garam terhadap peningkatan tekanan darah pada hewan coba. *El-Hayah*, Vol. 1 (4) : 199 – 213.
- Athiroh, N dan N, Permatasari. 2012. Mekanisme kerja benalu teh pada pembuluh darah. *Jurnal Kesehatan Brawijaya*, Vol. 27 (1) : 1 - 7.
- Bayly, P.V., Taber, L.A., Kroenke, C.D. 2013. Mechanical forces in cerebral cortical folding: A review of measurements and models. *Journal of The Mechanical Behavior of Biomedical*, 29. 568-581.
- Berawi, K. N dan T. Agverianti. 2017. Efek aktivitas fisik pada proses pembentukan radikal bebas sebagai faktor risiko aterosklerosis. *Majority*, Vol. 6 (2) : 85 – 90.
- BPOM. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik secara in vivo*. Jakarta : BPOM. Chem Pharm Bull.
- Demando, G., Hamisah, B dan Marseli, Z. 2019. Potensi tanaman jiwawut sebagai sumber karbohidrat terbarukan dan bioaktivitasnya sebagai anti hipertensi. *Khazanah Intelektual*, Vol. 3 (1) : 355 – 370.
- Depkes RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Diennazola, R. 2012. Manfaat Si Hitam Langka. Tabloid Agribisnis Dwi Mingguan. http://www.agrinaonline.com/show_article.php?rid=12&aid=330.
- Ditjen POM. 2005. *Penyiapan Simplisia untuk Sediaan Herbal*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI. Halaman 1.

- Ditjen POM. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi Kesatu. Jakarta : Departemen Kesehatan RI. Halaman 5, 25 - 26.
- Djuanda S.RS, Novianto, E, Boediardja S A dan Jusman S W A. 2012. Peran stres oksidatif pada penuaan kulit secara intrinsik. *Media Dermato Venereologica Indonesiana (MDVI)*, Vol. 39 No. 3 : 127 – 133.
- Droge, W., 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, 82 : 47-95.
- Ekowati, R dan T, Sulistyowati. 2009. Prevalensi hipertensi dan determinannya di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 59 (12).
- Elinda T, Wahyuni¹, W T dan, Rohaeti^{Jurnal}, E. 2019. Deteksi simultan kuersetin dan rutin menggunakan *screen-printed carbon electrode* termodifikasi grafena. *Kimia Valensi*, Vol 5(1), :97-107.
- Erlinda, D J. 2018. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan fraksi benalu mangga gadung (*Dendrophthoe pentandra* (L.) miq.) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 dan *Escherichia coli* ATCC 25922. *Skripsi*. Jember : Fakultas Farmasi, Universitas Jember.
- Faiqoh, Z., A A N N, Baskara., D S, Budi., P P, Putra., W, Nitari., E N, Solikhah. 2013. *Uji Aktivitas Antiplasmodium Ekstrak Benalu Secara In Vivo Pada Mencit Galur Swiss*. Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.
- Faiz, O., dan Moffat, D. 2004. *At a Glance Anatomi*. Jakarta : Erlangga.
- Fitria, L. dan Sarto, M., 2014. Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus* berkenhout, 1769) galur wistar jantan dan betina umur 4, 6, dan 8 minggu. *Biogenesis* Vol. 2 (2) : 94-100.
- Fitria, L., Lukitowati, F dan Kristiawati, D. 2019. Nilai rujukan untuk evaluasi fungsi hati dan ginjal pada tikus (*Rattus norvegicus* berkenhout, 1769) galur wistar. *Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA*. Vol. 10 (2) : 243-258.
- Glodzik, L., Mosconi, L., Tsui, W., Santi, S. De, Zinkowski, R., Pirraglia, E., ... Zetterberg, H. 2012. Alzheimer's disease markers, hypertension and gray matter damage in normal elderly, 33(7), 1215–1227.

- Guang YJ, Zhou RR, Jun CG. 2011. From hypertension to stroke: mechanism and potential prevention strategies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, Vol. 17 (5) : 577 - 84.
- Gunawan, D dan Mulyani, S. 2010. *Ilmu Obat Alam (Farmakognosi) Jilid 1*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Hanifah, T., S E, Putra dan V, Ismiaulia. 2018. *Pemeriksaan Radiologi Pada White Matter Disease*. Surakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret
- Harborne, J.B. 2006. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan* (alih bahasa: Kosasih Padmawinata & Iwang Soediro). Bandung : Penerbit ITB.
- Harizon, Pujiastuti1 B, Kurnia D, Sumiarsa1 D, Supratman U, Shiono Y. 2015. Kuersetin dan kuersetin-3-*o*-glukosida dari kulit batang *Sonneratia alba* (Lythraceae). *Jurnal Kimia VALENSI: Jurnal Penelitian dan Pengembangan Ilmu Kimia*, Vol. 1(1) : 33-38.
- Hermawati, H. 2018. Hubungan antara tekanan darah dengan penurunan fungsi kognitif pada kelompok usia produktif di desa Bantarujeg kabupaten Majalengka. *Skripsi*. Surakarta : Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Islamiyah, A., U, Susilowati dan Lestari. 2015. *Pengaruh Susu Kambing Peranakan Ettawa (PE) terhadap Kecerdasan Mencit (Mus musculus) Galur Balp C Jantan*. Program Studi Biologi, Universitas Negeri Malang, Malang.
- Jayanti, E D. 2018. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan fraksi daun benalu gadung (*Dendrophthoe pentandra* (L.) miq.) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 dan *Escherichia coli* ATCC 25922. *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Universitas Jember.
- Kurniasih N., Kusmiyati M., Nurhasanah, Sari R.P. and Wafdan R., 2015, Potensi Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn), Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis), dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe pentandra*) Sebagai Antioksidan Pencegah Kanker, Farmasi Politeknik Kesehatan Bandung.

- Lailani M, Edward Z dan Herman R B. 2013. Gambaran tekanan darah tikus wistar jantan dan betina setelah pemberian diet tinggi garam. *Jurnal Kesehatan Andalas*, Vol. 2 (3) : 146 – 150.
- Lathifah, Q A. 2008. Uji efektivitas ekstrak kasar senyawa antibakteri pada buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* l.) dengan variasi pelarut. *Skripsi*. Malang : Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Lestari, T A., N, Athiroh dan N J, Mubarakati. 2020. Uji toksisitas ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan daun benalu mangga terhadap profil lipid tikus betina (*Rattus norvegicus*) pada paparan sub-kronik 28 hari. *Sains Alami*, Vol. 3 (1) : 22 – 28.
- Limongga, F. 2007. *Meninges dan Cerebrospinal Fluid*. Medan : Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Liu B dan Ely D. 2011. Research article: Testosterone increases: sodium reabsorption, blood pressure, and renal pathology in female spontaneously hypertensive rats on high sodium diet. *Hindawi Publishing Corporation: Advances in Pharmacological Sciences*.
- Mandrasari, S M W. 2014. Pemberian ekstrak benalu mangga terhadap perubahan histologis hepar tikus yang diinduksi kodein. *Skripsi*. Jurusan Biologi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
- Maryanto dan Fatimah. 2004. Pengaruh pemberian jambu biji (*Psidium guajava* l.) pada lipidemia serum tikus (sprague dawley) hiperkolesterolemia. *Media Medika Indonesia*. 39: 105-111.
- Mihmidati, L dan Athiroh, N. 2017. Pengaruh ekstrak metanolik (*Scurrula atropurpurea* (bl.) dans) yang diberikan secara subkronik 90 hari pada tikus betina (*Rattus norvegicus*) terhadap necrosis otak. *Biosaintropis*, Vol. 3 (2) : 16 – 23.
- Mulyani, S., E. M Rosa dan T, Huriah. 2015. Pengaruh ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* l.) terhadap penurunan tekanan darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) hipertensi. *Indonesian Journal of Nursing Practices (IJNP)*, Vol. 1 (2) : 178 – 184.

- Musyarifah Z dan Agus S. 2018. Proses fiksasi pada pemeriksaan histopatologik. *Jurnal Kesehatan Andalas*, Vol. 7 (3) : 443 – 453.
- Ningsih, H U. 2018. Efek pemberian ekstrak buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap jumlah neuron embrio mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Program Studi Biologi, Jurusan Sains, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Ampel, Surabaya.
- Nisa, Z., Y, Purnomo dan D, Andriana. 2013. Efek ekstrak metanol daun benalu teh (*Scurulla atropurpurea* bl. Danser) terhadap jumlah endothelin-1 pembuluh darah otak tikus model hipertensi akibat induksi DOCA (*Deoxycorticosterone acetate*) dan garam. *Skripsi*. Malang : Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang.
- Nugroho, S W., K R, Fauziyah., D, Sajuthi dan H S, Darusman. 2018. Profil tekanan darah normal tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dan sprague-dawley. *Acta Veterinaria Indonesiana* ,Vol. 6 (2) : 32-37.
- Nurfaat D L dan Indriyati, W. 2016. Uji toksisitas akut ekstrak etanol benalu mangga (*Dendrophthoe petandra*) terhadap mencit swiss webster. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*, Vol. 3 (2) : 53 – 65.
- Otto, G. M., Franklin, C. L., & Clifford, C. B. (2015). *Chapter 4 - Biology and Diseases of Rats*. Laboratory Animal Medicine: Third Edition.
- Perkasa, A. 2016. Efek minuman keras oplosan terhadap perubahan histopatologi otak tikus wistar jantan. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Jember.
- Pramudanti, D R., M. C. Padaga dan D, Winarso. 2012. *Pengaruh Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (Dendrophthoe pentandra) Terhadap Kadar Albumin dan Gambaran Histopatologi Ginjal Hewan Model Tikus (Rattus norvegicus) Hiperkolesterolemia*. Program Studi Pendidikan Dokter Hewan, Program Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya.
- PT. Sido Muncul. 2015. *Delivering The Vision - Laporan Tahunan PT. Sido Muncul, Tbk Tahun 2015*. Jakarta: PT. Sido Muncul.
- Purwanti, K L. 2013. Perbedaan *gender* terhadap kemampuan berhitung matematika menggunakan otak kanan pada siswa kelas I. *SAWWA*, Vol. 9 (1) : 107 – 122.

- Pusparini, S. 2009. Hubungan antara hipertensi dan stroke hemoragik pada pemeriksaan CT-Scan kepala di instalasi radiologi RSUD dr. Moewardi Surakarta. *Skripsi*. Surakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
- Putri, A E. 2017. Uji aktivitas antikanker ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dari beberapa lokasi di Indonesia terhadap cell line kanker payudara T47D. *Skripsi*. Malang : Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Maliki Ibrahim Malang.
- Ramdani D, Marjuki dan Chuzaemi, S. 2017. Pengaruh perbedaan jenis pelarut dalam proses ekstraksi buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) pada pakan terhadap viabilitas protozoa dan produksi gas in-vitro. *Jurnal Ilmu-Ilmu Peternakan* 27 (2) : 54 – 62.
- Robby, K N A., F.X. A Soesetijo, dan A C N, Marchianti. 2018. Konsumsi garam sebagai faktor determinan *grade* hipertensi pada penderita hipertensi primer di wilayah pesisir. *Multidisciplinary Journal*, Vol. 1(1) : 6 – 10.
- Rohmah, I N., A R, Sadad dan A, Johan. 2016. Perbedaan jumlah nekrosis sel otak dan nilai pH darah tikus wistar pada pemberian formalin peroral dosis bertingkat. *Media Medika Mulia*, Vol. 1 (1) : 31 – 37.
- Roshifanni, S. 2016. Risiko hipertensi pada orang dengan pola tidur buruk (studi di Puskesmas Tanah Kalikedinding Surabaya). *Jurnal Berkala Epidemiologi*, Vol. 4 No. 3 : 408 - 419.
- Rufaida F, Aulanni'am, Murwani S. 2012. *Profil Kadar HDL dan Gambaran Histopatologis Aorta Pada Tikus (Rattus norvegicus) Hiperkolesterolemia dengan Terapi Ekstrak Air Benalu Mangga (Dendrophthoe pentandra)*. Malang : FKH Universitas Brawijaya.
- Sa'adah, H dan Nurhasnawati, H. 2015. Perbandingan pelarut etanol dan air pada pembuatan ekstrak umbi bawang tiwai (*Eleutherine americana* merr) menggunakan metode maserasi. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, Vol. 1(2) : 149 – 153.

- Salim, Z dan E. Munadi. 2017. *Info Komoditi Tanaman Obat*. Badan Pengkajian dan Pengembangan Perdagangan Kementerian Perdagangan Republik Indonesia.
- Samidi. 2015. Pengaruh strategi pembelajaran student team heroic leadership terhadap kreativitas belajar matematika pada siswa SMP Negeri 29 Medan t.p 2013/ 2014. *Jurnal EduTech* Vol. 1 (1).
- Santi, D D. 2015 Hubungan tingkat konsumsi garam terhadap kejadian hipertensi di nagari lunang barat wilayah kerja puskesmas Tanjung Beringin Kecamatan Lunang Kabupaten Pesisir Selatan tahun 2014. *Skripsi*. Padang : Fakultas Keperawatan, Universitas Andalas.
- Sarastani, D., Soekarto, S.T., Muchtadi, T.R., Fardiaz, D., & Apriyantono, A. 2002. Aktivitas antioksidan ekstrak dan fraksi ekstrak biji atung. *J.Tekno. Ind.Pang*, Vol. 13 (2) :149-156.
- Setiawan, B. 2016. Optimalisasi metode automatic slide stainer untuk pewarnaan jaringan menggunakan hematoksin-eosin. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Sherwood, L. 2010. *Human Physiology From Cells to Systems.7thEd.* Canada : Yolanda Cossio.
- Siagian, A. 1999. *Biokimia dan Metabolisme Mineral Natrium*. Artikel Penelitian Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Sumatera Utara
- Sibuea, F D Y. 2015. Ekstraksi tanin dari kluwak (*Pangium edule R.*) menggunakan pelarut etanol dan aquades dan aplikasinya sebagai pewarna makanan. *Skripsi*. Program Studi Teknik Kimia Fakultas Teknik Universitas Negeri Semarang.
- Sirois, M. 2005. *Laboratory Animal Medicine: Principles and Procedures*. Mosby, Inc. United States of America. Halaman 43 – 45.
- Sugiyono. 2010. *Statistika Untuk Penelitian*. Bandung : Alfabeta.
- Sunaryo. 2008. Pemasaran benalu *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq pada Tanaman Koleksi Kebun Raya Cibodas, Jawa Barat. *Jurnal Nature Indonesia*, Vol. 11 (1) : 48 – 58.

- Umayasari, e., Inandha L V dan Rahayu M P. 2015. Aktivitas antihipertensi dari ekstrak etanol daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) pada tikus putih jantan yang diinduksi adrenalin. *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 12 (1) :1 1-6.
- Untari I. 2012. Kesehatan otak modal dasar hasilkan SDM handal. *PROFESI*, Vol. 8 : 1 – 7.
- Utami, M., Widiawati, Y dan Hidayah, H.A. 2013. Keragaman dan pemanfaatan simplisia nabati yang diperdagangkan di Purwokerto. *Skripsi*. Purwokerto : Universitas Jendral Soedirman.
- Utami, P. 2003. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Diabetes Melitus*. Jakarta : Agromedia Pustaka.
- Wahdaningsih, S., E P, Setyowati dan S, Wahyuono2 2011. Aktivitas penangkap radikal bebas dari batang pakis (*Alsophila glauca* J. Sm). *Majalah Obat Tradisional*, Vol. 16(3) : 156 – 160.
- Widiasari, S. 2018. Mekanisme inhibisi *Angiotensin Converting Enzym* oleh flavonoid pada hipertensi. *Collaborative Medical Journal (CMJ)*, Vol. 1 (2) : 30 – 44.
- Wolfenson,S., dan Lloyd,M. 2013. *Handbook of Laboratory Animal. Manangement and welfare, 4th ed.* West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Yogiantoro M. 2006. *Hipertensi esensial*. Dalam: Sudoyo A.W., Setiyohadi B., Alwi I., Simadibrata M., Setiati S. (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : 599-600.
- Yonata, A dan Pratama A S P. 2016. Hipertensi sebagai faktor pencetus terjadinya stroke. *Majority*, Vol.5 (3) : 17 – 21.
- Yuliarti, N. 2008. *Racun di Sekitar Kita*. Yogyakarta : Penerbit ANDI.